

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BESANCON
FACULTE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

JEAN-FRANCOIS ROBERT
Docteur en Pharmacie

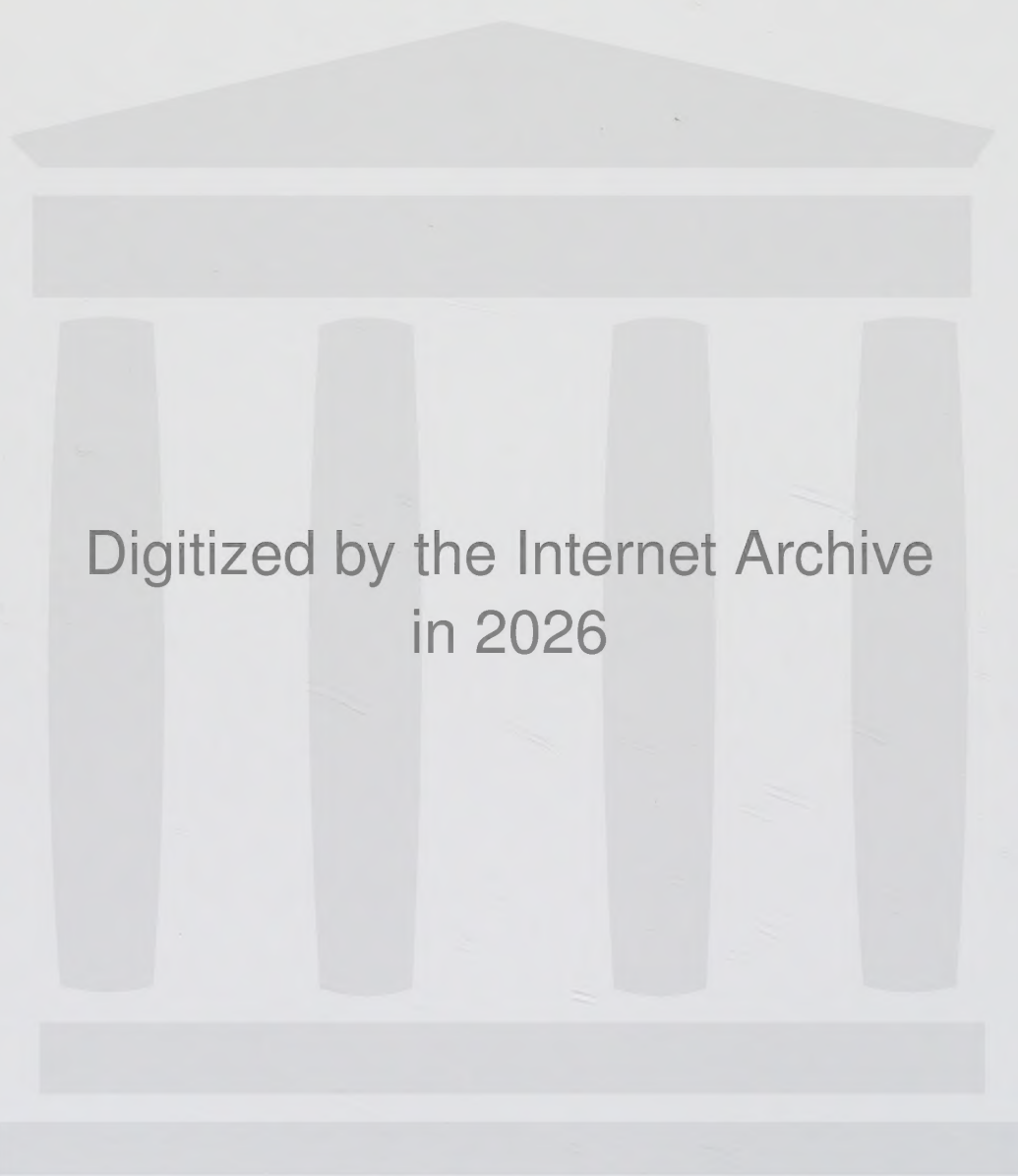
Sujet de Thèse :

SYNTHESES ET TRANSPOSITIONS EN SERIE IMIDAZO(2,1-b) THIAZOLIQUE

Soutenue le 9 décembre 1974, devant la Commission d'Examen

Jury :	M.	E. CERUTTI	Professeur	Président
	MM.	J.J. PANOUSE	Professeur	
		B. LAUDE	Professeur	
		J. RIGAUDY	Professeur	
		R. JACQUEMAIN	Professeur	

Examineurs



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546611_0011

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BESANCON
FACULTE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

JEAN-FRANCOIS ROBERT

Docteur en Pharmacie



Sujet de Thèse :

SYNTHESES ET TRANSPOSITIONS EN SERIE IMIDAZO(2,1-b) THIAZOLIQUE

Soutenue le 9 décembre 1974, devant la Commission d'Examen

Jury : M.	E. CERUTTI	Professeur	Président
MM.	J.J. PANOUSE	Professeur	Examineurs
	B. LAUDE	Professeur	
	J. RIGAUDY	Professeur	
	R. JACQUEMAIN	Professeur	

THESE

Présentée

à l'UNIVERSITÉ DE BRUXELLES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES LETTRES

pour obtenir

le grade de DOCTEUR en SCIENCES MATHÉMATIQUES

par

MR. FRANÇOIS FORTIN
Docteur en Sciences



Leiden, le 19 Mars 1964

SYNTHÈSES ET TRANPOSITIONS
EN SÉRIE IMIDAZOLIC ET THIAZOLIQUE

Présentée par le Docteur en Sciences MATHÉMATIQUES

UNIV. LEIDEN	1. INTRODUCTION	2. MÉTHODES	3. RÉSULTATS	4. CONCLUSIONS
UNIV. LEIDEN	5. DISCUSSION	6. RÉFÉRENCES	7. ANNEXES	8. BIBLIOGRAPHIE

UNIVERSITE DE BESANCON

Président : Monsieur THIEBAUT Jean

FACULTE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

=====

DOYEN

Mr. BERNARD Jean
Professeur

Chimie-Physique

ASSESSEUR

Mr. PARIZET Jean
Professeur

Mathématiques

DOYENS HONORAIRES

Mrs. GLANGEAUD, JACQUEMAIN, CHATELET, THIEBAUT.

PROFESSEURS HONORAIRES

Mrs. BAILLAUD, DUFFIEUX, THIRY, TRILLAT, UEBERSFELD, VINCENSINI, DREYFUSS.

MAITRE DE CONFERENCES HONORAIRE

Mr. GRANIER.

PROFESSEURS

Mrs. CHATELET François	Mathématiques
MESNAGE Pierre	Chronométrie
PERROT Roger	Chimie Générale
PLUVINAGE Philippe	Physique Théorique
QUANTIN André	Pédologie
CHALEAT Raymond	Mécanique Appliquée
RIPPLINGER Jean	Physiologie Animale
GREMILLARD Jean	Mathématiques

Mrs. VIENOT Jean-Charles	Physique Gle-Optique
THIEBAUT Jean	Pétrographie-Minéralogie
GOMOT Lucien	Zoologie et Embryologie
BENNETON Gaston	Mathématiques
GALATRY Louis	Physique Moléculaire
THEOBALD Jean-Gérard	Spectroscopie Hertz.
CERUTTI Ernest	Chimie Appliquée
DEVIN Claude	Chimie 1er cycle
CAPODANNO Pierre	Mécanique Théorique
BANTEGNIE Robert	Mathématiques
ROBERT Daniel	Physique Moléculaire
ROBERT Jacques	Mathématiques I
CHAUVE Pierre	Géologie-Minéralogie
RANGHEARD Yves	Géologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs. POTIER Robert.....	Physique des Solides
REAL Pierre	Ecologie animale
GOUARNE René	Mathématiques
MERIGOUX Henri	Cristallographie et Synthèses minérales
OLIVIER Marcel	Electronique Quantique
MONTAGNER Hubert	Psychophysiologie
BULABOIS Jean	Physique Gle-Optique
GAUDEMER Yves	Biochimie
LAUDE Bernard	Chimie Organique
MIELLOU Jean-Claude	Analyse Numérique
ROBERT Guy	Chimie-Physique

MAITRES DE CONFERENCES

Mrs. BIDAULT Michel.....	Taxonomie Expériment.
DUBOUCHET Jacques	Botanique

Mrs. MARLE Charles..... Mathématiques
WEIL Michel Mathématiques
HAYLI Avram..... Astrologie
BROQUET Paul..... Géologie
GRAS Georges Mathématiques
TREHEL Michel Informatique

CHARGE D'ENSEIGNEMENT

Mr. MILLET Bernard

RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Monsieur RUNGE Jean-Marie.

A Monsieur le Recteur P. MAGNIN

Chancelier de l'Université de Besançon

Professeur de Pharmacodynamie à l'U.E.R. des Sciences

Médicales et Pharmaceutiques de l'Université de Besançon

qui nous a fait l'insigne honneur de nous considérer
comme son élève et qui ne nous a jamais ménagé ni
ses encouragements ni son soutien.

En témoignage de notre très sincère et respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur E. CERUTTI

Directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Besançon
Professeur de Chimie Organique à l'U.E.R. des Sciences
Exactes et Naturelles de l'Université de Besançon

dont nous avons suivi et apprécié avec grand intérêt
l'enseignement de Chimie Organique et qui nous
fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de
cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse et profonde
reconnaissance pour ses précieux conseils.

A Monsieur le Doyen R. JACQUEMAIN

Doyen Honoraire de la Faculté des Sciences de Besançon
Directeur Honoraire de l'Institut de Chimie de Besançon
Professeur Honoraire de Pharmacie Chimique

dont les cours très prisés nous ont profondément
marqué et qui nous a toujours témoigné une très
grande bienveillance. Il nous fait l'honneur et
le plaisir de juger ce travail.

Nous lui exprimons notre très fidèle reconnaissance
avec le témoignage de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur J. RIGAUDY

Professeur de Chimie Organique à l'Ecole Supérieure de Physique
et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris

qui nous a accueilli dans son laboratoire réputé
en nous permettant de bénéficier des techniques
modernes de spectrographie R.M.N.. Il nous fait
l'honneur de s'intéresser à ce travail et accepte
aujourd'hui de venir le juger et de lui apporter
la caution de sa grande notoriété.

Avec l'expression de nos sincères remerciements
et de notre chaleureuse gratitude.

A Monsieur le Professeur B. LAUDE

Professeur de Chimie Organique de l'U.E.R. des Sciences Exactes
et Naturelles de l'Université de Besançon

qui nous fait l'honneur et l'amitié de juger ce
travail.

Qu'il accepte nos remerciements les plus vifs et
sincèrement reconnaissants.

A Monsieur le Professeur J.J. PANOUSE

Professeur de Pharmacie Chimique à l'U.E.R. des Sciences
Médicales et Pharmaceutiques de l'Université de Besançon

qui nous a initié à la recherche et dont nous
sommes l'élève fidèle. Sa grande expérience dans
le domaine de la synthèse organique nous a été
constamment utile et il ne nous a jamais ménagé
ses conseils et ses encouragements dans l'élabo-
ration de ce travail.

En témoignage de notre profonde et très fidèle
gratitude.

A mon fils,

A ma femme,

A mes parents,

A mes amis.

A V A N T P R O P O S

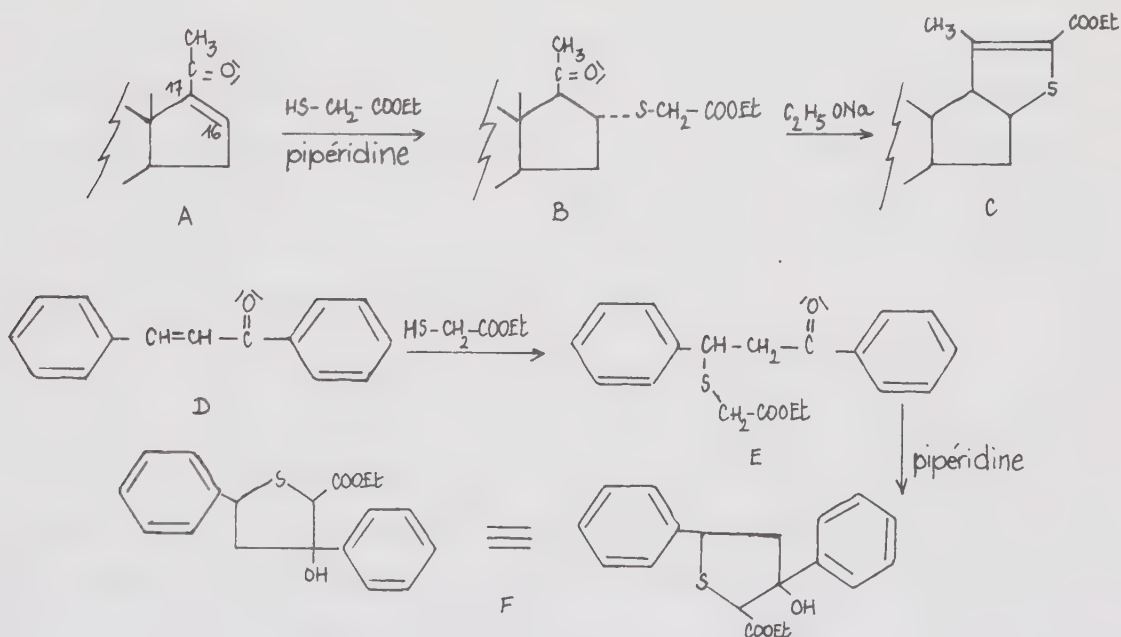
Ces travaux s'insèrent dans le cadre de recherches de chimie organique appliquée ayant pour objet initial la synthèse de composés de structure imidazo (2-1,b) thiazolique doués de propriétés anthelmintiques. Il était apparemment logique de se tourner vers cet hétérocycle soufré et azoté résultant de la juxtaposition des cycles thiazole et imidazole avec un hétéroatome N commun puisque, parmi les dérivés de ce type, le tétramisole ou phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo (2,1-b) thiazole est actuellement l'un des anthelmintiques le plus utilisé en médecine vétérinaire.

Par ailleurs, comme nous aurons l'occasion de le préciser, on a décrit dans cette série chimique des composés présentant des propriétés pharmacologiques très variées.

Ces considérations nous ont incité à introduire sur le cycle fondamental imidazo (2,1-b) thiazole, éventuellement réduit, des chaînes extra ou juxtanucléaires comportant un groupement carbonyle. Ces recherches apparaissent intéressantes, non seulement en vue de la préparation d'anthelmintique, mais aussi parce qu'il nous semble possible d'obtenir, à partir des fonctions cétones ou esters ainsi créés et par des réactions chimiques relativement simples dans leur principe (trans-estérification, hydrolyse, amidification, réduction, amination réductrice), de nouvelles molécules dont certaines pourraient être douées d'activités pharmacodynamiques intéressantes.

Nous nous proposons dans le présent travail d'exposer certains procédés synthétiques que nous avons utilisés afin de préparer des composés imidazo (2,1-b) thiazoliques substitués exclusivement par des groupements cétoniques ou estériques, réservant pour un proche avenir l'étude de la transformation de ces groupes fonctionnels carbonylés et la description des dérivés formés.

A l'origine de nos premiers essais il faut mentionner les travaux de MAMLOK et PANOUSE (134 bis). Ces auteurs condensent le thioglycolate d'éthyle sur des cétones α, β insaturées de nature stéroïdique et obtiennent dans certaines conditions des dérivés thiophéniques ($A \rightarrow B \rightarrow C$). Ces recherches, reprises par nous même en collaboration avec XICLUNA, GUINCHARD et PANOUSE (75, 217) sur des dérivés cétoniques α, β éthyléniques plus simples (chalcones), ont permis de fixer les modalités qui conduisent, après addition du thioglycolate d'éthyle selon MICHAEL, à des composés hydroxythiophaniques carbéthoxylés ($C \rightarrow D \rightarrow E$). Ceux-ci résultent d'une cyclisation mettant en jeu les hydrogènes en α d'un carbonyle estérique et de l'atome de soufre de la chaîne acétylthio, d'une part et le carbonyle cétonique, d'autre part.



Il nous est alors paru séduisant d'étendre ce type de réaction à la création de composés imidazo (2,1-b) thiazoliques substitués par une chaîne estérique juxtanucléaire. Pour ce faire, il était nécessaire de synthétiser des dérivés imidazoliques acylés sur l'un des azotes et porteurs en 2 d'une chaîne acétylthio, espérant que le carbonyle amidique réagirait avec le groupe CH_2 de la chaîne $\text{-S-CH}_2\text{-COOEt}$. Or, la fixation du thioglycolate d'éthyle sur l'acétyl-1 imidazole n'a pu être réalisée dans les conditions expérimentales mises en oeuvre. Pour préparer les dérivés souhaités nous avons alors traité la mercapto-2

imidazoline N acylée par le bromacétate d'éthyle. Mais le type de cyclisation que nous nous proposons d'appliquer aux amides n'a pu être réalisé. C'est pourquoi nous nous sommes tourné vers d'autres méthodes et tout particulièrement vers l'utilisation d'esters β cétoniques α halogénés qui apportent préformé le squelette carboné qu'il faut condenser avec la mercapto-2 imidazoline pour créer le cycle imidazo (2,1-b) thiazole substitué par une chaîne à fonction ester juxtanucléaire.

Ces premiers résultats ont fait l'objet de mise au point: Préparation de composés à noyau imidazothiazolique utilisés en thérapeutique, (LILLE 1972) et de communications préliminaires (172-173-176).

Nous ne nous sommes pas limité à l'utilisation de l'acétyl-acétate d'éthyle α halogéné et nous avons également envisagé l'emploi de β dicétones α bromées afin de préparer des imidazo (2,1-b) thiazoles à chaîne latérale cétonique. Au cours de la préparation de ces composés dicarbonylés α bromés, nous avons observé des phénomènes de transposition déjà décrits qui entraînent la migration de l'halogène et l'obtention de dérivés β dicarbonylés ω halogénés, c'est à dire où l'halogène est en α de l'un des carbonyles et en ω de l'autre.

Or, les réactions synthétiques que nous avons réalisées permettent d'expliquer le mécanisme, jusqu'ici non complètement élucidé, de cette transposition. En effet, celle-ci peut survenir au cours de la synthèse imidazothiazolique et conduire à un dérivé hétérocyclique condensé différent de ceux obtenus en utilisant comme matière première un dérivé β dicarbonylé α halogéné non transposable ou un dérivé ω halogéné déjà intégralement transposé. Nous avons réussi à révéler de façon indubitable l'un des maillons de l'isomérisation de ces composés β dicarbonylés halogénés (171).

Par ailleurs, nous avons parfois observé des phénomènes de transposition avec migration de double liaison à partir de composés imidazo (2,1-b) thiazoliques à chaîne latérale estérique (171,174).

Ces recherches nous ont conduit à étendre le champ initial de nos investigations en opposant les β dicétones et les esters β cétoniques

diversement halogénés, non seulement à la mercapto-2 imidazoline, mais à d'autres hétérocycles, tels l'amino-2 thiazole et l'amino-2 thiazoline, autorisant la synthèse de dérivés imidazo (2,1-b) thiazoliques (175,177). Le nombre des composés que nous avons effectivement synthétisés est cependant moins élevé que celui que l'on pouvait envisager a priori car certaines réactions se sont révélées impossibles à réaliser et d'autres l'ont été avec des difficultés que, pour la plupart, nous avons réussi à expliquer rationnellement.

Nous avons divisé cet exposé en trois grandes parties. La première est consacrée à une mise au point concernant les principaux dérivés connus comportant un cycle thiazole et imidazole en insistant principalement sur les composés de structure imidazothiazolique. Cette revue, que nous n'avons pas voulu exhaustive, justifie toutefois à nos yeux les travaux que nous avons entrepris car nous montrerons qu'il s'agit d'une série chimique de grand intérêt pharmacologique.

Dans la seconde partie, nous exposerons nos travaux personnels dans ce domaine et relaterons les synthèses et transpositions d'imidazo (2,1-b) thiazoles à partir de trois hétérocycles fondamentaux : amino-2 thiazole, amino-2 thiazoline et mercapto-2 imidazoline.

La dernière partie, d'ordre expérimental, relatera les protocoles opératoires et les constantes physico-chimiques des principaux dérivés que nous avons préparés. Elle précédera les conclusions générales que nous avons été amené à tirer à la suite de nos recherches.

Mais, avant d'en aborder l'exposé, nous tenons à exprimer notre très grande gratitude à Madame S. COMBRISSE, Ingénieur Chimiste travaillant dans le laboratoire de Monsieur le Professeur J. RIGAUDY, pour la réalisation et l'interprétation des spectres R.M.N. effectués dans le service de Monsieur le Professeur BASSELIER, en particulier de ceux faisant intervenir le carbone ¹³. Seule, cette technique nous a permis d'apporter les preuves nécessaires à la détermination des structures de certains composés synthétisés et de préciser la nature exacte des transpositions observées.

Nos remerciements iront également à Messieurs N'GUYEN DINH AN et ROCHE et à Madame MERCIER, du laboratoire de Monsieur le Professeur CERUTTI, qui ont réalisé des spectres R.M.N. que nous ne pouvions à ce moment effectuer dans notre laboratoire.

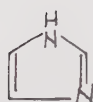
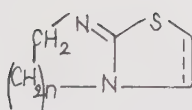
Parmi toutes les personnes qui nous ont aidé dans nos recherches, nous avons le plaisir de remercier les Laboratoires VETOQUINOL, en particulier son Président Directeur Général Monsieur J. FRECHIN, Docteur en Pharmacie, qui ne nous a jamais ménagé son soutien matériel, ainsi que Monsieur B. HOZOTTE, Ingénieur Chimiste, pour son aide efficace dans l'application à l'échelle semi-industrielle des synthèses mises au point dans notre laboratoire.

Nous tenons aussi à remercier Mademoiselle M. THOMASSIN qui nous a toujours aidé dans nos recherches pratiques avec un dévouement et une compétence sans borne, ainsi que Monsieur A. XICLUNA, Pharmacien, avec qui nous avons efficacement collaboré au long de nombreuses heures de recherches simultanées et avons eu d'innombrables discussions fructueuses qui ont grandement facilité notre travail.

Nous n'aurions garde d'oublier Madame J. MONNIER qui a su allier à la compétence d'une dactylographe éclairée le dévouement qui résulte d'une sincère et fidèle amitié.

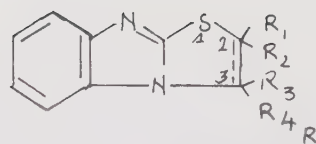
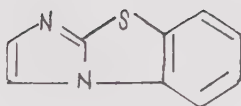
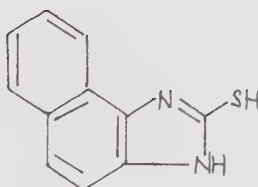
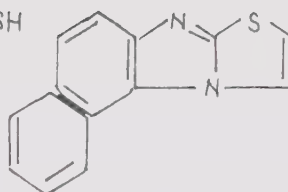
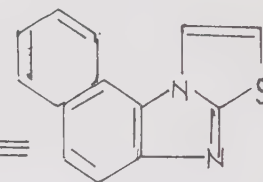
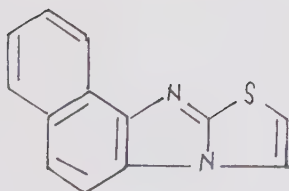
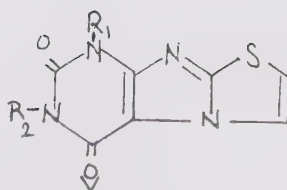
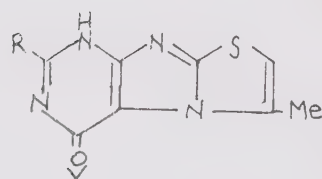
Enfin nous remercions tous nos collègues et camarades du laboratoire de Chimie Pharmaceutique qui nous ont maintes fois rendu service et ont su créer un climat de sympathie au cours de ces années passées en leur compagnie.

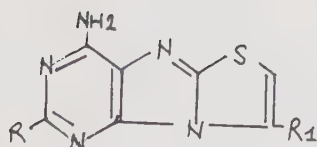
I N D E X F O R M U L A I R E G E N E R A L

123 a n = 1

b n = 2

c n = 3

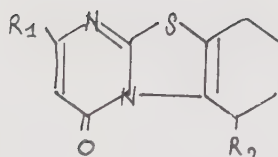
4 a ($R_1 = H, R_2 = CH_2N(R')$
 $R_3 = R_4 = O$)4 b ($R_1 = H, R_3 = C_6H_5 \Delta 2,3$ 4 c ($R_1 = H, R_2 = CH_2COOR$
 $R_3 = C_6H_5, R_4 = OH$)567789 a: $R_1 = R_2 = H$ 9 c: $R_1 = R_2 = CH_3$ 10 b: $R = H$ 10 d: $R = NH_2$



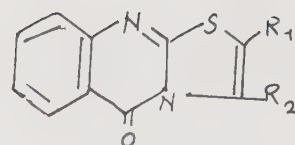
10 a $R = R_1 = H$

10 b $R = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{NH}, R_1 = \text{CH}_3$

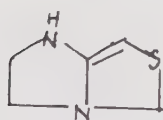
10 c $R = \text{Cl}, R_1 = \text{CH}_3$



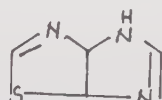
11 a $R_1 = \text{NH}_2, R_2 = \text{COOEt}$



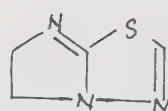
12 a $R_1 = \text{COOEt}, R_2 = \text{CH}_3$



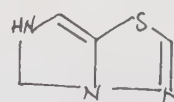
13



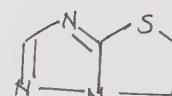
14



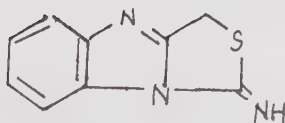
15 a



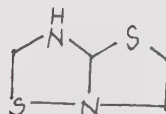
15 b



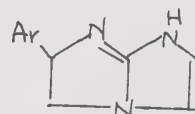
15 c



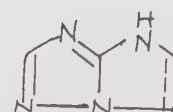
16



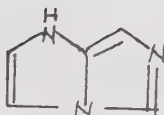
17



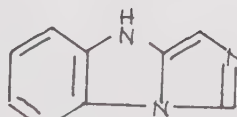
18 a $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$



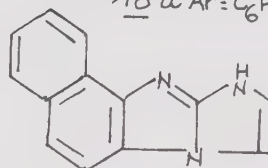
19



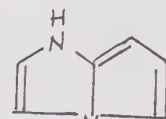
20



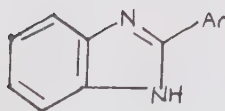
21



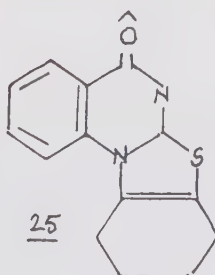
22



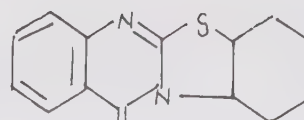
23



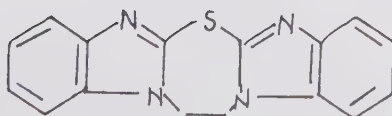
24 a $\text{Ar} = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N}$



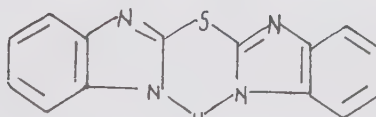
25



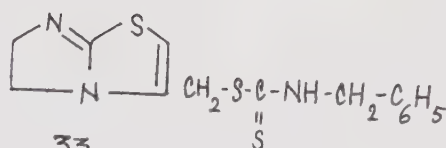
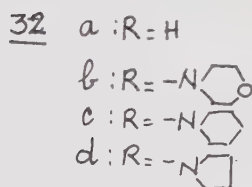
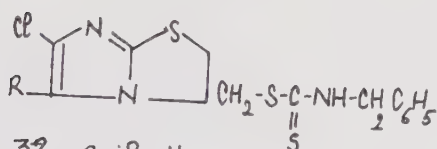
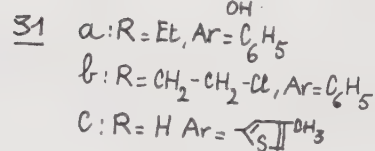
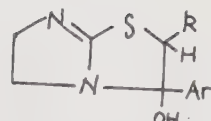
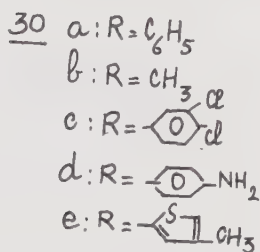
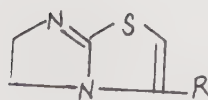
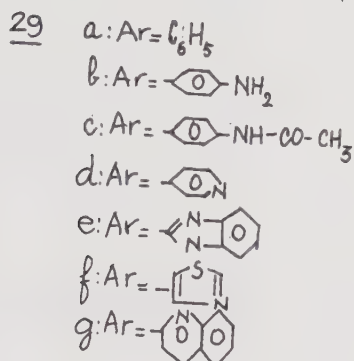
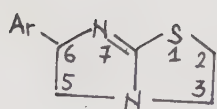
26



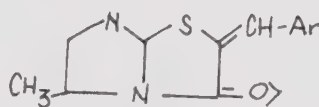
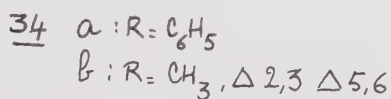
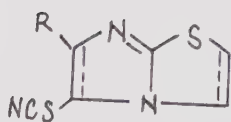
27



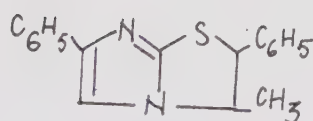
28



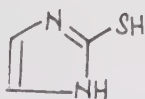
33



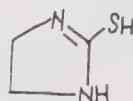
35



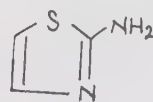
36



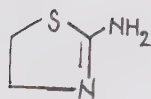
37



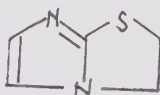
38



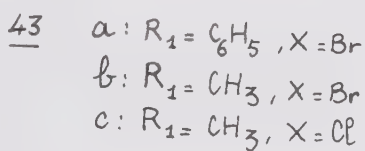
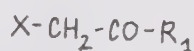
39

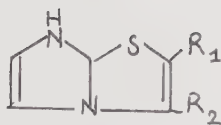


40

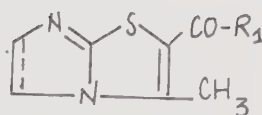


42



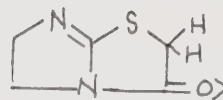


44'

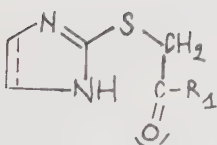


48 a: $R_1 = C_6H_5$
 b: $R_1 = CH_3$
 c: $R_1 = OC_2H_5$

48' Δ 5,6

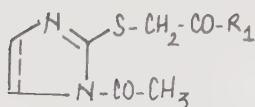


50



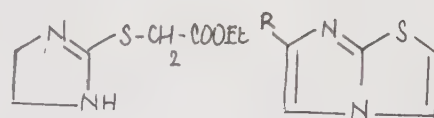
45 a: $R_1 = C_6H_5$
 b: $R_1 = CH_3$
 c: $R_1 = OC_2H_5$

45' Δ 4,5



47 a: $R_1 = C_6H_5$
 b: $R_1 = CH_3$
 c: $R_1 = OC_2H_5$

47' Δ 4,5

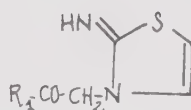


53

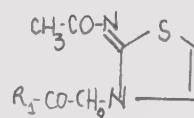
54 a: $R = C_6H_5$
 b: $R = CH_3$

X-CH₂-COOEt

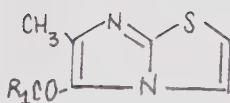
52 a: $x = Cl$
 b: $x = Br$



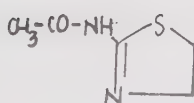
75 a: $R_1 = C_6H_5$
 b: $R_1 = CH_3$
 c: $R_1 = OC_2H_5$



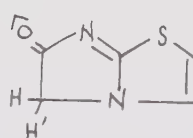
76 a: $R_1 = C_6H_5$
 b: $R_1 = CH_3$
 c: $R_1 = OC_2H_5$



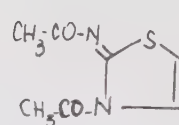
77 a: $R_1 = C_6H_5$
 b: $R_1 = CH_3$
 c: $R_1 = OC_2H_5$



79



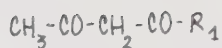
80



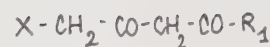
81



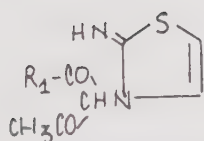
- 78 a (X = Br, R₁ = C₆H₅)
 b (X = Br, R₁ = CH₃)
 c (X = Br, R₁ = OC₂H₅)
 d (X = Cl, R₁ = OC₂H₅)



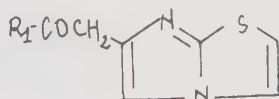
- 82 a: R₁ = C₆H₅
 b: R₁ = CH₃
 c: R₁ = OC₂H₅



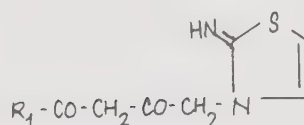
- 83 a (X = Br, R₁ = C₆H₅)
 c (X = Br, R₁ = OC₂H₅)



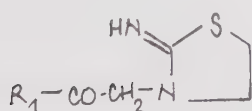
- 84 a: R₁ = C₆H₅
 b: R₁ = CH₃
 c: R₁ = OC₂H₅



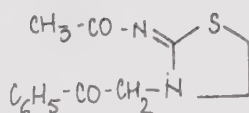
- 85 a: R₁ = C₆H₅
 c: R₁ = OC₂H₅
 d: R₁ = OH



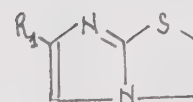
- 86 a: R₁ = C₆H₅
 b: R₁ = CH₃
 c: R₁ = OC₂H₅



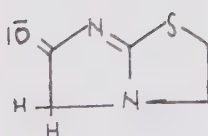
- 87 a: R₁ = C₆H₅
 b: R₁ = CH₃
 c: R₁ = OC₂H₅



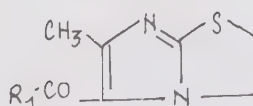
88 a



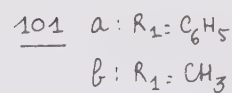
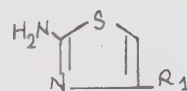
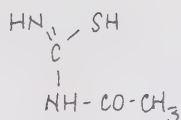
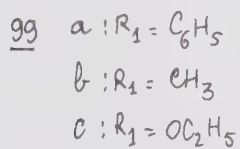
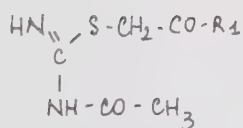
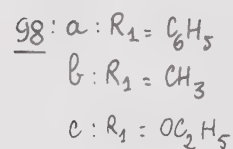
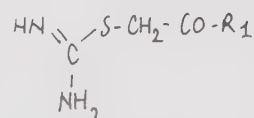
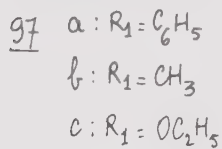
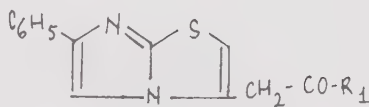
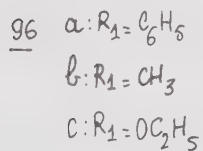
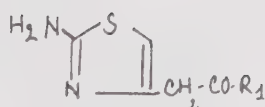
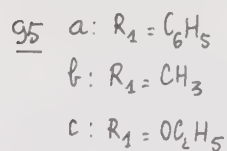
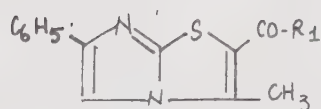
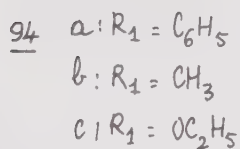
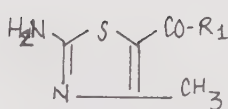
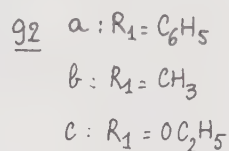
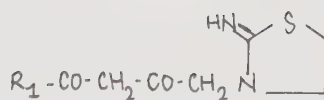
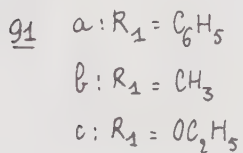
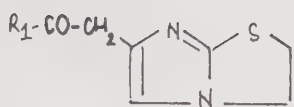
- 89 a: R₁ = C₆H₅
 b: R₁ = CH₃

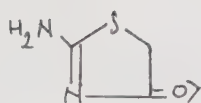
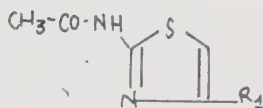


89 c

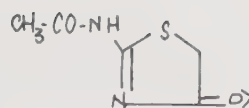
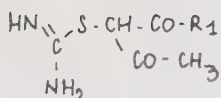


- 90 a: R₁ = C₆H₅
 b: R₁ = CH₃
 c: R₁ = OC₂H₅

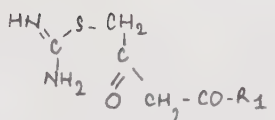


102103

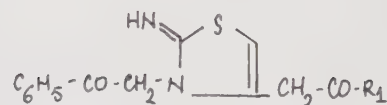
a: $R_1 = C_6H_5$
b: $R_1 = CH_3$

104106

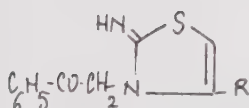
a: $R_1 = C_6H_5$
b: $R_1 = CH_3$
c: $R_1 = OC_2H_5$

107

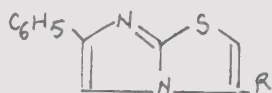
a: $R_1 = C_6H_5$
b: $R_1 = OC_2H_5$

109

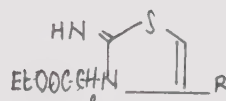
$R_1 = OC_2H_5$

110

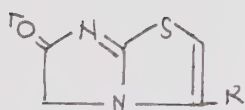
a: $R = C_6H_5$
b: $R = CH_3$
c: $R = OH$

111

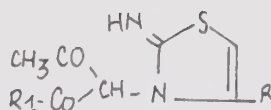
a: $R = C_6H_5$
b: $R = CH_3$
c: $R = OH$

112

a: $R = C_6H_5$
b: $R = CH_3$
c: $R = OH$

113

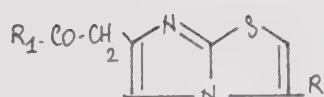
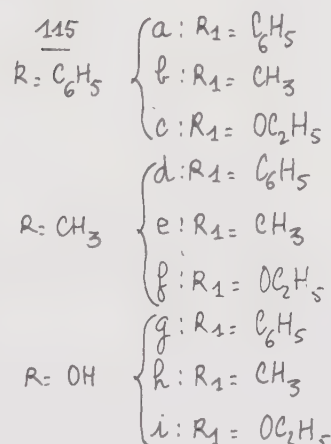
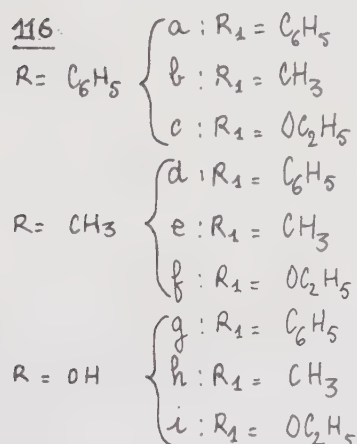
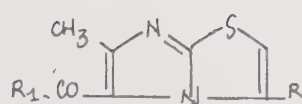
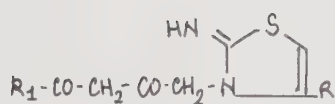
a: $R = C_6H_5$
b: $R = CH_3$
c: $R = OH$

114

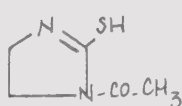
$R = C_6H_5$ {
a: $R_1 = C_6H_5$
b: $R_1 = CH_3$
c: $R_1 = OC_2H_5$

 $R = CH_3$ {
d: $R_1 = C_6H_5$
e: $R_1 = CH_3$
f: $R_1 = OC_2H_5$

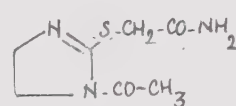
 $R = OH$ {
g: $R_1 = C_6H_5$
h: $R_1 = CH_3$
i: $R_1 = OC_2H_5$



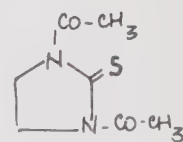
117 (voir 116-115)



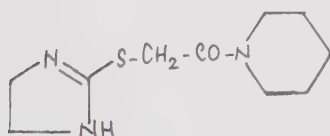
120



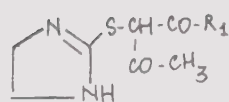
122



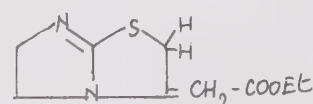
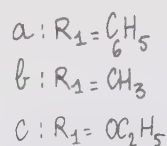
123



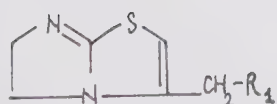
124



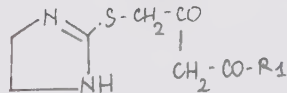
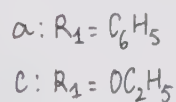
124



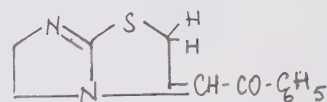
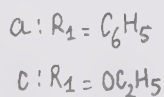
127



128



129



130

P R E M I E R E P A R T I E

MISE AU POINT SUR LES IMIDAZOTHIAZOLES

1. HETEROCYCLES A NOYAUX IMIDAZOLE ET THIAZOLE.

Les cycles du thiazole (1)* et de l'imidazole (2)* sont souvent impliqués dans la constitution de composés soufrés et azotés à noyaux condensés et il serait bien ambitieux, sinon hors de propos, d'en dresser une liste exhaustive. Toutefois, il ne nous paraît pas inutile de citer les principaux hétérocycles à base de thiazole et d'imidazole dont certains dérivés présentent des propriétés pharmacologiques de grand intérêt.

Afin de clarifier cet exposé, nous nous proposons d'envisager successivement les composés hétérocycliques thiazoliques puis ceux qui présentent un reste imidazolique.

1.1. COMPOSES THIAZOLIQUES.

Le type de liaison impliqué dans ces différents hétérocycles entraîne inévitablement la création d'isomères dont l'importance et l'intérêt ne sont pas identiques. La condensation est souvent réalisée par juxtaposition de la liaison en 2, 3 du cycle thiazole avec des cycles comportant deux azotes dont l'un est mis en commun. On obtient, ainsi, des dérivés plus ou moins réduits de l'imidazo (2,1-b) thiazole (3a) dont nous verrons plus loin l'importance, de la thiazolo (3,2-a) pyrimidine (3b) (52, 15) et de la thiazolo (3,2-a) diazépine - 1,3 (3c).

Si certains dérivés de la thiazolo (3,2-a) pyrimidine sont doués de propriétés antibactériennes (52), antituberculeuses (211) ou

* Les formules de ces composés et de ceux simplement cités ultérieurement se trouvent dans l'index formulaire général page VI.

analgésiques (15), on trouve parmi les composés possédant un noyau thiazolodiazépine des substances antidépressives (136) ou anorexigènes (59). Par ailleurs un très grand nombre d'activités pharmacologiques sont observées chez les composés imidazo (2,1-b) thiazoliques. Ainsi, le phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6, imidazo (2,1-b) thiazole (29a), connu sous le nom de tétramisole, dont l'isomère lévogyre (lévamisole, SOLASKYLnd) est utilisé comme anthelminthique (5, 57, 94, 167, 178). Plus récemment il a été reconnu à ce composé des propriétés antidépressives (1) et antimétastatiques (54). Parmi les dérivés de substitution plus complexes, on trouve des anthelminthiques (4, 45, 48), des antibactériens (39, 96, 202), des pesticides (81), des fongicides (39, 48), des antiviraux (168), des analgésiques (199), des antiinflammatoires (156, 157, 199, 202), des hypotenseurs (10, 156), des antispasmodiques (199), des diurétiques (89), des antidépresseurs et des anorexigènes (6, 87, 88, 135, 186, 214).

L'intérêt des imidazo (2,1-b) thiazoles a orienté les recherches vers la synthèse d'hétérocycles plus complexes possédant le squelette précédent condensé avec d'autres noyaux à caractère aromatique. Nous citerons les principaux types de ces dérivés.

1.1.1. Benzo imidazo thiazoles.

La condensation avec un reste phényle peut être réalisée en 5, 6 ou 2, 3 sur l'imidazo (2,1-b) thiazole (3a), donnant naissance respectivement au thiazolo (3,2-a) benzimidazole (4) (38, 130, 146, 153) et à l'imidazo (2,1-b) benzothiazole (5) (73, 74, 99, 182). Les dérivés du thiazolo (3,2-a) benzimidazole (4) présentent des propriétés anti-convulsivantes (4a) (189), antifongiques et antibactériennes (4b) (7), antituberculeuses et antidépressives (4c) (212, 213).

1.1.2. Naphto imidazo thiazoles.

Deux isomères sont décrits par KNYSCH et collaborateurs. Les synthèses proposées par ces auteurs russes admettent comme matière première la mercapto-2 naphto (1,2-b) imidazoline (6). La condensation avec le cycle thiazole (1) peut s'effectuer soit avec l'azote en 1, soit avec celui en 3 conduisant respectivement au naphto (1,2-d) imidazo (2,1-b)

thiazole (7) (107, 109, 111) et au naphto (1,2-d) imidazo (3,2-b) thiazole (8) (108, 110, 112).

1.1.3. Pyrimido imidazo thiazoles.

UNO et collaborateurs ont synthétisé des purines condensées à des noyaux thiazoles parmi lesquelles la thiazolo (2,3-f) xanthine (9a), la thiazolo (2,3-f) hypoxanthine (9b) (205), la thiazolo (2,3-f) théophylline (9c) (204), la thiazolo (2,3-f) guanine (9d) douées de propriétés hypotensives et vasodilatatrices (207) ainsi que des thiazolo (3,2-e) adénines (10a, 10b, 10c) (206).

Parallèlement à ces recherches, on est parvenu à créer des hétérocycles à trois noyaux condensés par accollement à un cycle benzénique avec la thiazolo (3,2-a) pyrimidine (3b). Ainsi, nous pouvons citer dans ce groupe le pyrimidino (2,1-b) benzothiazole (11) dont l'un des dérivés (11a) est doué de propriétés antiinflammatoires (210) et le benzopyrimidino (2,1-b) thiazole (12) dont l'un des représentants (12a) est antibactérien (69).

Si la jonction (2,1-b) est sans conteste la plus couramment rencontrée parmi les composés résultant de la juxtaposition des deux cycles fondamentaux étudiés, le thiazole (1) et l'imidazole (2), elle n'est pas la seule connue. Ainsi, nous signalerons brièvement l'imidazo (1,2-c) thiazole (13) dont l'un des dérivés possède des propriétés hypotensives (137). L'imidazo (1,2-c) thiazole existe, condensé avec un reste phényle, dans certains dérivés du thiazolo (3,4-a) benzimidazole (16) doués de propriétés antiparasitaires et antiinflammatoires (82, 83, 84).

Parmi les hétérocycles à structure voisine mais à quatre hétéroatomes il faut citer l'imidazo (4,5-d) thiazole (14), l'imidazo (2,1-b) thiadiazole (15a) (42), l'imidazo (4,3-b) thiadiazole (15b) (188) et enfin le thiazolo (3,2-b) s triazole (15c) (102) dont certains dérivés sont doués de pouvoir antibactérien, insecticide et anthelminthique (101).

La juxtaposition de deux cycles thiazoles totalement réduits conduit à des dérivés hétérocycliques et notamment à la thiazothiazolidine (17) (187).

1.2. COMPOSES IMIDAZOLIQUES.

Nous ne citerons pas à nouveau dans ce paragraphe les composés de structures imidazothiazoliques que nous venons de voir. Mais il existe certains hétérocycles purement azotés, isostères des précédents.

1.2.1. Composés bicycliques.

La condensation de deux noyaux imidazole peut être réalisée pour conduire, soit à l'imidazo (1,2-a) imidazole (18) dont un représentant possède une action anthelminthique (18a) (144), soit à l'imidazo (2,1-e) imidazole (20).

Citons également un hétérocycle voisin à quatre atomes d'azote : l'imidazo (1,2-b) triazole (19) (124).

Enfin il nous faut mentionner, sans insister, parmi les hétérocycles bicycliques dérivés de l'imidazole, mais avec seulement un seul atome d'azote, le pyrrolo (1,2-a) imidazole (23) (64) et le benzimidazole (24) dont de très nombreux dérivés sont doués de propriétés anthelminthiques (44, 65, 147, 149).

1.2.2. Composés tricycliques.

L'imidazo (2, 1-e) imidazole (20) est condensé avec un reste phényle dans l'imidazo (5,1-b) benzimidazole (21) (8, 9), isostère du thiazolo (3,4-a) benzimidazole que l'on trouve dans le composé (16).

1.2.3. Composés tétracycliques.

L'imidazo (1,2-a) imidazole après condensation avec un cycle naphtalénique conduit au naphto (1,2-d) imidazo (3,2-b) imidazole (22) (162), isostère des naphtoimidazothiazoles décrits précédemment (8).

Enfin, les chercheurs ont synthétisé des hétérocycles de plus en plus complexes dans cette série et nous citerons, à titre d'exemple, parmi les composés se rattachant directement à notre étude, les benzothiazolo (2,3-a) et (2,3-b) quinazolines (25) et (26) (145), la bis benzimidazo (2,1-b : 1', 2'-f) thiadiazépine-1,3,6 (27) (116) et la

thiadiazine-1,3,5 (3,2-a ; 5,6-a') bis benzimidazolethione-13 (28) (85).

Il semble que, parmi les dérivés hétérocycliques à noyaux condensés dont nous venons de rappeler les principaux représentants, certains peuvent être considérés comme des chefs de file et, partant, on peut essayer de dégager certaines lignes directrices qui ont pu guider les chercheurs.

Ainsi, le phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (29a) dont nous avons indiqué l'importance en raison de l'étendue de ses propriétés pharmacologiques, en particulier comme anthelminthique, a donné naissance à la série imidazo (2,1-b) thiazolique. D'autre part, le noyau benzimidazole (24) se retrouve également dans divers composés de première importance comme le thiabendazole (24a) (29). Aussi, certains auteurs ont-ils réalisé une combinaison benzimidazole - imidazothiazole (29e) (44, 46), tandis que d'autres ont condensé ces deux hétérocycles afin de créer des dérivés du benzimidazothiazole (4) et (5).

Par agrandissement du cycle azoté accolé au thiazole, on passe à la thiazolopyrimidine (3b) puis à la thiazolodiazépine (3c) mais apparaissent alors de nouvelles propriétés pharmacologiques.

Les composés imidazoimidazoliques (18) ont été préparés en application de la théorie de l'isostérie et effectivement on retrouve parmi les dérivés de ce groupe, principalement lorsqu'il y a un reste phényle en 6, des propriétés anthelminthiques analogues à celles rencontrées chez le tétramisole (29a).

Nous avons essayé, dans ce chapitre introductif, d'énumérer le plus brièvement possible les principaux hétérocycles comportant les noyaux thiazole et imidazole, avec le souci de mentionner les propriétés pharmacologiques dont certains représentants sont doués. A la lumière de cette étude, il apparaît que l'intérêt thérapeutique le plus grand se rencontre parmi les dérivés de l'imidazo (2,1-b) thiazole si l'on considère seulement les molécules associant ces deux noyaux.

2. INTERET PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES IMIDAZOTHIAZOLIQUES.

Nous avons voulu effectuer une approche des relations structures chimiques activités pharmacologiques des dérivés de l'imidazo (2,1-b) thiazole. En effet, nous pouvons constater qu'en fonction de la nature et de l'emplacement des substituants introduits sur cet hétéro-cycle, il est possible de dégager une action pharmacologique, sinon thérapeutique, préférentielle.

2.1.

L'introduction d'un reste aryle en 6 du tétrahydro-2,3,5,6 imidazo (2,1-b) thiazole tel qu'on le rencontre chez le tétramisole (29a) confère à ces composés des propriétés anthelminthiques (33, 80, 92, 94, 134, 167, 178). Celles-ci se retrouvent chez les dérivés tétrahydroimidazothiazoliques dont la substitution en 6 est réalisée par des groupes dérivés de l'aniline (29b) (4), de la N-acétylaniline (29c) (194, 195), de la pyridine (29d) (17), du benzimidazole (29e) (48), du thiazole (29f) (48) ou de la quinolène (29g) (47).

L'acétylation de l'atome d'azote en 7 du tétramisole (avec migration de la double liaison) ou de l'un de ses isostères ne modifie en rien leur activité thérapeutique (192).

2.2.

Plus récemment, d'autres activités ont été reconnues au tétramisole (29a) : il s'agit de propriétés antifongiques et antibactériennes (68), antidépressives (1) et antimétastatiques (54). Il apparaît d'ores et déjà que ce composé est l'un des plus intéressants de la série. C'est pourquoi de nombreux travaux ont été consacrés à la séparation des isomères optiques (33, 57, 133) et à la racémisation du dérivé dextrogyre (32) car l'isomère lévogyre est le plus actif (lévamisole).

2.3.

La substitution en 3 d'un dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole par un reste aromatique fait apparaître des propriétés antidépressives et anorexigènes. Ainsi, nous pouvons signaler la substitution par un reste phényle, soit simple (30a) (135), soit substitué par un NH_2 ou un halogène (30c) et (30d) (214), ou encore par un hétérocycle aromatique tel le thiophène (30e) (6).

Une substitution supplémentaire en 2, jointe à l'hydratation de la liaison éthylénique 2,3 avec création d'un groupe hydroxyle en 3, renforce l'action antidépressive et anorexigène (31a) et (31b) (87, 88).

2.4.

Après halogénéation en 6 et substitution en 5 par un hétérocycle azoté (morpholine (32b), pipéridine (32c) et pyrrole (32d)) de l'imidazo (2,1-b) thiazole on fait apparaître des propriétés antiinflammatoires (156, 157). Ces mêmes propriétés se retrouvent chez le dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole substitué en 3 par une chaîne arylthiocarbamylméthyle (33) (202).

2.5.

La thiocyanation en différentes positions (3,5 ou 6) confère aux composés des propriétés antibactériennes (96, 97, 98). Ainsi, à titre d'exemple, on peut citer les dérivés thiocyanés en 5 (34a) et (34b).

L'action antibactérienne se manifeste également chez des arylidène-2 alkyl-5 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolinone-3 (35) (39).

2.6.

L'accumulation de restes aromatiques en 2 et en 6 semble favoriser l'apparition de propriétés antivirales (36) (95, 168).

2.7.

Sans vouloir décrire les relations structures activités des autres hétérocycles comportant un reste imidazo (2,1-b) thiazole, on peut remarquer que, en plus de l'activité anthelminthique du benzimidazothiazole (4), la substitution en 3 du cycle thiazole par un reste aromatique (4b) fait apparaître des propriétés antibactériennes et antifongiques (7), en 2 par une chaîne aminométhyle (4a) une action anti-convulsivante (189) et si le composé possède, non seulement une double substitution en 2 et 3 mais un hydroxyle en 3 (4c), on constate des propriétés antidépressives comme en série imidazo (2,1-b) thiazolique simple (212).

Nous voyons donc que des substitutions ont été effectuées sur tous les sommets du noyau de l'imidazo (2,1-b) thiazole. Toutefois, il semble, sans que l'on puisse négliger les autres sommets et les autres substituants, que l'introduction en 6 d'un reste aromatique confère des propriétés anthelminthiques et que l'introduction de ce même reste en 3 fait apparaître une activité antidépressive et anorexigène aux molécules de cette série.

Dans le présent travail, nous nous sommes proposé de synthétiser des imidazo (2,1-b) thiazoles présentant une chaîne latérale

carbonylée, non seulement sur ces deux sommets 3 et 6 apparemment privilégiés, mais encore sur l'ensemble des quatre positions possibles (2,3,5,6). En effet, il était intéressant, a priori, de voir l'influence de tels groupements sur l'activité pharmacodynamique des molécules non substituées, ne serait-ce que par suite des modifications apportées aux solubilités dans l'eau et les lipides. Par ailleurs, un groupement carbonyle cétonique ou une fonction ester sont susceptibles de se prêter à de nombreuses réactions ultérieures, en principe relativement aisées, avec création de molécules nouvelles dont certaines pourraient être douées d'activités pharmacologiques intéressantes eu égard aux propriétés de l'hétérocycle support.

Mais, avant d'aborder le plan des travaux que nous avons entrepris, il nous a paru utile de faire un bref rappel des méthodes synthétiques utilisées jusqu'à ce jour afin de parvenir aux composés imidazo (2,1-b) thiazoliques.

3. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE L'IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES.

Notre propos n'est pas d'entreprendre une revue complète des méthodes utilisées afin de synthétiser des composés de structure imidazothiazolique, mais de relater les principaux procédés dont certains ont été une source d'inspiration au cours de ces travaux.

Parmi les matières premières employées il faut citer l'amino-2 thiazole (39), l'amino-2 thiazoline (40) le mercapto-2 imidazole (37) et la mercapto-2 imidazoline ou éthylénethiourée (38). Toutefois, nous verrons qu'il existe d'autres méthodes faisant appel à des composés quelque peu différents.

3.1. A partir du mercapto-2 imidazole et de la mercapto-2 imidazoline.

Le mercapto-2 imidazole (37) ou son dérivé partiellement réduit (38) apportent les trois hétéroatomes nécessaires à l'édification du noyau imidazo (2,1-b) thiazole. Il faut donc introduire, dans la dernière étape, entre les atomes de soufre et d'azote une chaîne à deux carbones plus ou moins substituée. Les principaux composés utilisés à cet effet sont :

Les dérivés halogénés de l'éthane.

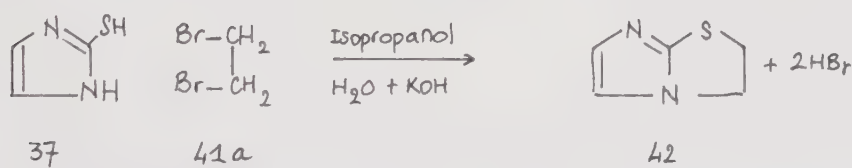
Les aldéhydes et cétones α halogénés ou les cétones en présence d'halogène (I_2 , Br_2).

Les acides α halogénés.

Les esters α halogénés.

3.1.1. Cyclisation au moyen de dérivés dihalogénés de l'éthane.

Le dibromé-1,2 éthane (41a) ou le dichloro-1,2 éthane (41b) réagissent avec le mercapto 2 imidazole (37) en milieu alcoolique (isopropanol, éthanol, méthanol) et alcalin (potasse, hydrogénocarbonate de sodium), conduisant ainsi à des dérivés du dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazole (42) (48, 117, 155). A titre d'exemple, nous indiquons le principe de la synthèse proposée par KOCHERGIN et collaborateurs (118).



3.1.2. Cyclisation au moyen d'aldéhydes ou de cétones α halogénés.

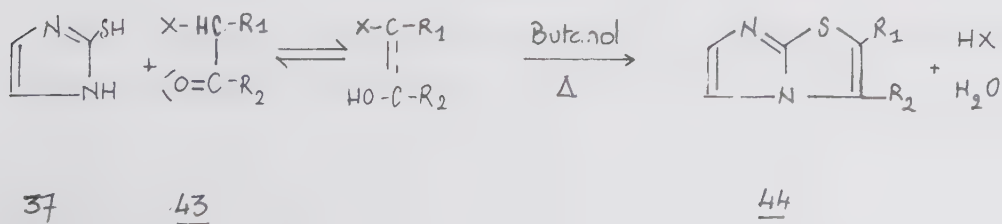
Ce procédé semble à l'heure actuelle l'un des plus utilisé. En fait, il est possible d'opérer en partant, soit du composé carbonylé α halogéné lui-même, soit du composé carbonylé en présence d'un halogène (de préférence brome ou iode). De plus, il faut différencier les cyclisations qui font intervenir l'halogène et le groupement carbonyle, d'une part, et celles qui font intervenir l'halogène et les hydrogènes situés sur l'atome de carbone en α du carbonyle, d'autre part.

3.1.2.1. Premier type de cyclisation :

Le groupement carbonyle disparaît au cours de la réaction.

3.1.2.1.1. Cyclisation directe.

Elle peut s'effectuer avec ou sans déshydratation selon les conditions opératoires. Ainsi, par chauffage dans l'éthanol ou le butanol, il est possible d'obtenir les dérivés imidazothiazoliques avec élimination d'eau et, de ce fait, avec création d'une double liaison en 2,3 (67, 215); citons en particulier MAZUR et collaborateurs (142).



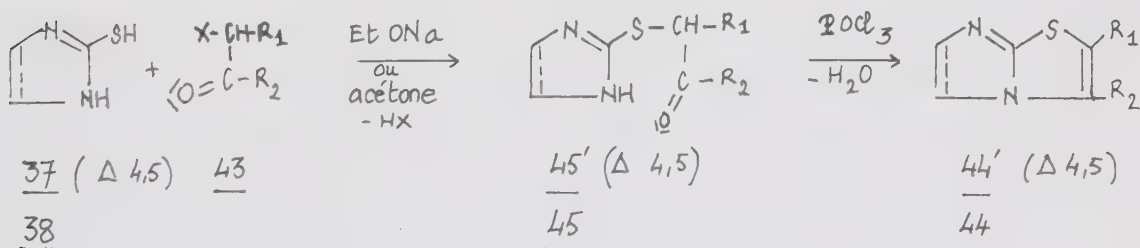
Par contre, en milieu acétonique, la cyclisation peut être réalisée par addition au niveau du carbonyle et conduire à un composé hydroxylé en 3. C'est ainsi que ANDERSON et MANNING (6) obtiennent le (méthyl-4 thiophényl-2)-3 hydroxy-3 tétrahydro-2,3,5,6, imidazo (2,1-b) thiazole (31c).



On doit noter que, si l'on part d'un hydrate d'aldéhyde halogéné, on obtient finalement un dérivé hydroxylé en 3 bien que la cyclisation se soit faite avec déshydratation (141).

3.1.2.1.2. Cyclisation en deux étapes.

Dans un premier temps, la réaction s'effectue entre l'atome d'halogène du composé carbonylé et le groupement thiol de (37) ou (38) et conduit à un acylméthylmercapto-2 imidazole (45) ou à un acylméthylmercapto-2 imidazoline (45'). Ces derniers sont ensuite cyclisés par interaction entre le groupement carbonyle et le reste NH du cycle imidazole éventuellement réduit.



La première étape se réalise à température ambiante dans l'acétone (67) ou à chaud en présence d'éthylate de sodium lorsque le cycle imidazole est très substitué (142).

La seconde étape conduit à ceux catégories de composés selon le protocole opératoire :

en présence d'un déshydratant énergétique (oxychlorure de phosphore ou anhydride acétique) on obtient des composés imidazothiazoliques présentant une double liaison en 2, 3 (142, 143).

en présence d'acétone (6) ou en solution alcaline à température ambiante (190) il se forme un dérivé hydroxylé en 3. D'ailleurs SINGH et SINGH (190) admettent l'existence d'un équilibre entre la forme cyclique (46) et la forme ouverte (45), dont le déplacement est fonction de la nature du substituant R.



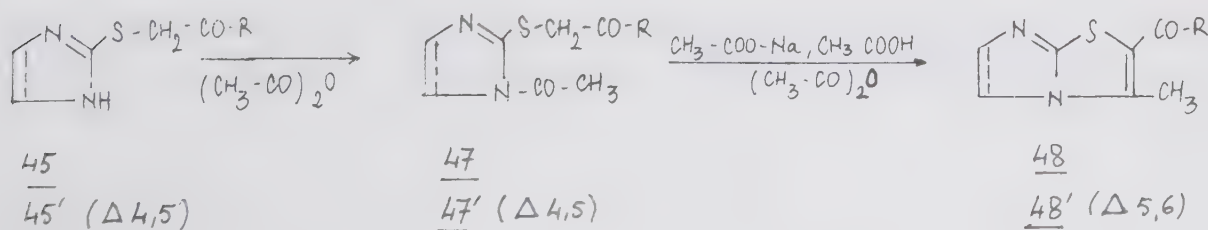
3.1.2.1.3. Cyclisation au moyen de cétones ou d'aldéhydes en présence d'halogènes.

Ce procédé consiste à former "in situ" le dérivé carbonylé α halogéné par substitution sur le carbone en α du carbonyle d'un hydrogène par le brome ou l'iode. La réaction se poursuit selon le même processus que celui décrit précédemment (40, 87, 88).

3.1.2.2. Second type de cyclisation :

.....
le groupement carbonyle est conservé au cours de la réaction.

Cette méthode, surtout étudiée par MAZUR et collaborateurs (123, 140, 143) a retenu tout particulièrement notre attention car elle diffère de celles rencontrées jusqu'ici. Elle présente l'intérêt de conduire à des composés possédant une chaîne latérale cétonique. Ce mode de cyclisation met en jeu les hydrogènes du méthylène en α du carbonyle cétonique et le carbonyle d'un groupe amide introduit sur le cycle imidazole (47') ou imidazoline (47). Ainsi l'action d'un acide et de son sel de sodium en présence d'anhydride acétique conduit à un acyl-2 alkyl-3 imidazo (2,1-b) thiazole (48') ou un acyl-2 alkyl-3 dihydro-5, 6 imidazo (2,1-b) thiazole (48).

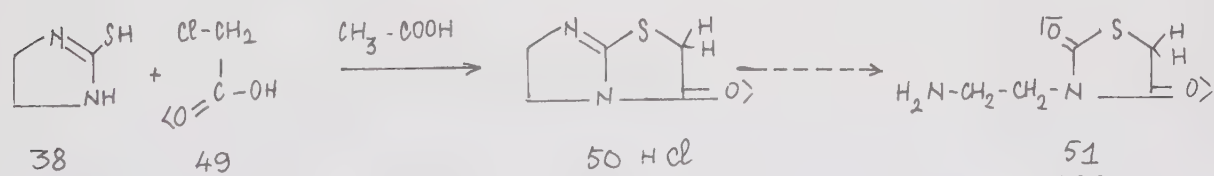


On doit noter au passage que l'on connaît peu de réactions entraînant la création d'une liaison carbone-carbone après intervention du groupe carbonyle d'un amide, la plus classique d'entre elles étant la réaction de BISCHLER NAPIERALSKY (22) pour la synthèse des isoquinoléines.

Au cours de ce travail, nous avons été amené à utiliser un protocole opératoire faisant appel au type de cyclisation déshydratante décrit par MAZUR et collaborateurs afin de parvenir à des composés imidazothiazoliques à chaînes latérales carbonylées.

3.1.3. Cyclisation à partir d'un acide α halogéné.

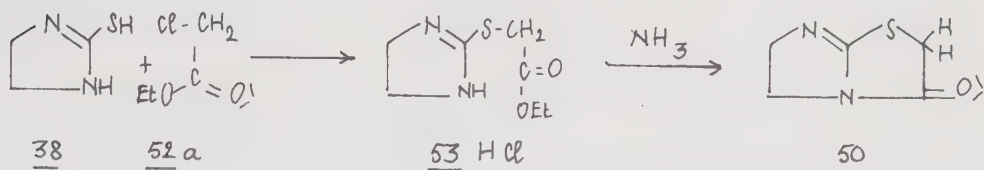
Ce mode de cyclisation rappelle celui qui met en oeuvre des cétones α halogénées. La réaction se fait avec déshydratation et donne naissance à des composés lactamiques. Dans des conditions relativement douces (chauffage au bain-marie en solution acétique (49, 50, 51) ou dans l'éthanol en présence d'acétate de sodium (6)), on obtient, si l'on part de la mercapto-2 imidazoline (38) et de l'acide monochloracétique (49), la tétrahydro-2, (3H), 5, 6 imidazo (2, 1-b) thiazolone-3 sous forme de chlorhydrate (50, HCl) (34, 36). Des procédés plus drastiques risquent de provoquer l'ouverture du cycle imidazoline avec formation d'(amino-2 éthyl)-3 thiazolidine-dione-2, 4 (51) (49, 50).



3.1.4. Cyclisation au moyen d'esters α halogénés.

Comme dans la précédente réaction, on obtient des composés lactamiques car le groupe alcoxy de l'ester réagit très facilement avec l'amine secondaire du cycle imidazole éventuellement réduit. Ainsi, dans des conditions opératoires relativement énergiques (chauffage de 4 heures à 150°) d'un mélange de chloroacétate d'éthyle (52a) et de mercapto-2 imidazoline (38), CHAUDHARI et collaborateurs (41)

obtiennent directement le chlorhydrate de la tétrahydro-2, (3H),5, 6 imidazo (2, 1-b) thiazolone-3 (50, HCl). En revanche, CAMPAIGNE et WANI (37) réalisent la synthèse du cycle lactamique en deux temps selon le schéma réactionnel suivant :



Au cours de nos recherches, nous avons été amené à utiliser fréquemment des esters α halogénés de ce type et nous avons pu observer la grande difficulté à éviter ce genre de cyclisation.

3.2. A partir de 1'amino-2 thiazole et de 1'amino-2 thiazoline.

L'amino-2 thiazole (39) et 1'amino-2 thiazoline (40) apportent également les trois hétéroatomes indispensables à l'édification du cycle imidazo (2,1-b) thiazole. L'introduction de la chaîne carbonée entre les deux atomes d'azote est réalisée par l'emploi de composés analogues à ceux dont nous avons décrit l'utilisation lors des synthèses précédentes : cétones α halogénées et acides α halogénés.

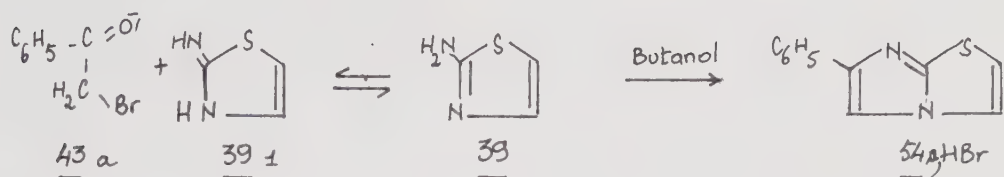
3.2.1. A partir des cétones α halogénées.

On peut distinguer le cas où la cyclisation est effectuée avec déshydratation, conduisant à des dérivés possédant une liaison double en 5, 6, de celui où l'on observe une cyclisation avec formation de composés à noyau réduit. Dans les deux cas, le premier stade réactionnel est le même lorsque les conditions opératoires sont relativement douces.

3.2.1.1. Cyclisation directe.

L'obtention d'imidazo (2,1-b) thiazoles en une seule étape est possible lorsque l'on opère à reflux dans un alcool (98, 100, 121, 81, 164). Ainsi KANO et collaborateurs (98) condensent dans le butanol à 110-115° 1'amino-2 thiazole (39) avec 1' ω bromoacétophénone

(43a) afin d'obtenir directement le bromhydrate de phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (54a, HBr).

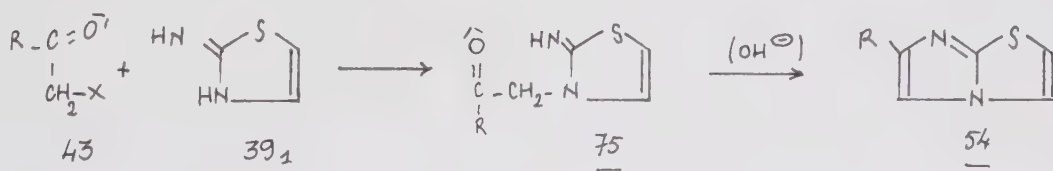


3.2.1.2. Cyclisation en deux étapes.

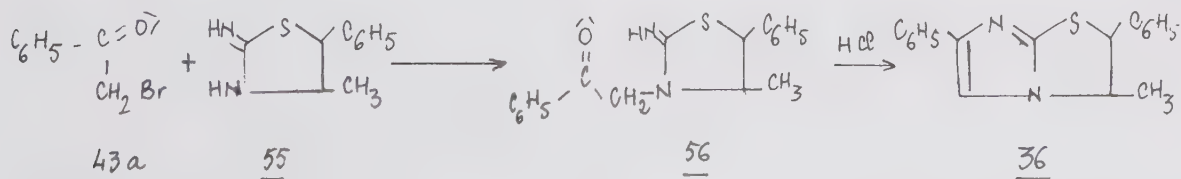
La condensation de l'amino-2 thiazole (39) ou de l'amino-2 thiazoline (40) avec une cétone α halogénée (43) dans des conditions relativement douces (agitation dans l'acétone ou le chloroforme à température ambiante) conduit respectivement à des acylméthyl-3 imino-2 thiazolines (75) et à des acylméthyl-3 imino-2 thiazolidines (56) (45, 104, 163, 166, 180, 195). Celles-ci peuvent alors être traitées de deux manières :

3.2.1.2.1. Cyclisation avec création d'une double liaison en 5,6.

Ainsi, l'acylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75) chauffée dans l'éthanol ou dans l'eau à reflux se cyclise en un imidazo (2,1-b) thiazole substitué en 6 (104). Ce type de cyclisation peut également être réalisé par action d'un agent alcalin doux (NH_4OH ou NaHCO_3) (165, 180).

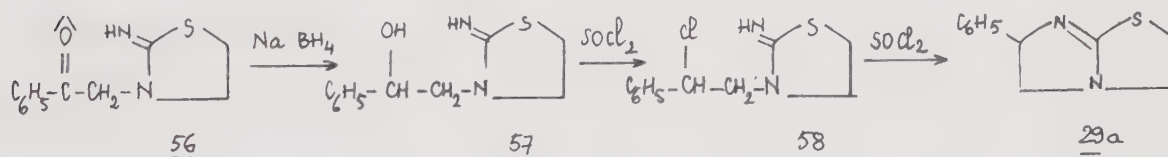


Dans le cas où l'amino-2 thiazole et surtout l'amino-2 thiazoline sont déjà substitués en 4 et 5 (55), le procédé de cyclisation doit être plus énergique (168). Ainsi selon JEANMART et collaborateurs (95), il faut utiliser un acide fort (HCl) pour permettre la cyclisation de (56) à (36).



3.2.1.2.2. Cyclisation sans création de double liaison.

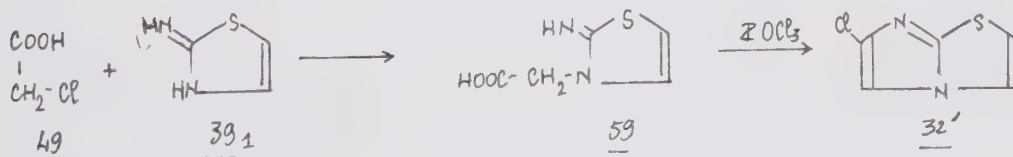
L'acétylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75) ou l'acétylméthyl-3 imino-2 thiazolidine intermédiaires (56) sont réduites au niveau de la fonction cétone en alcool secondaire (notamment par l'hydroborure de sodium). Par action du chlorure de thionyle, il se forme le dérivé halogéné correspondant (58). Ce dernier est alors cyclisé au moyen d'acide chlorhydrique (194), de chlorure de thionyle (134) ou d'acide sulfurique (195). Ainsi, à titre d'exemple, MALLION et collaborateurs (134) proposent la synthèse suivante du tétramisole (29a).



Notons que, selon un brevet de la Société CHIMETRON, la cyclisation est directement réalisée à partir de (57) par action du chlorure de thionyle en excès (45).

3.2.2. A partir des acides α halogénés.

Ce procédé est fort voisin de celui mis en oeuvre dans l'obtention de composés imidazothiazoliques à partir de la mercapto-2 imidazoline (38) ou du mercapto-2 imidazole (37). Ainsi, l'acide monochloracétique (49) se condense sur l'amino-2 thiazole sous sa forme tautomère imino-2 thiazoline (39₁) en donnant l'acide (imino-2 thiazol-1-yl-3) acétique (59) dont la cyclisation en chloro-6 imidazo (2,1-b) thiazole (32') est assurée par l'oxychlorure de phosphore selon PAOLINI (156).

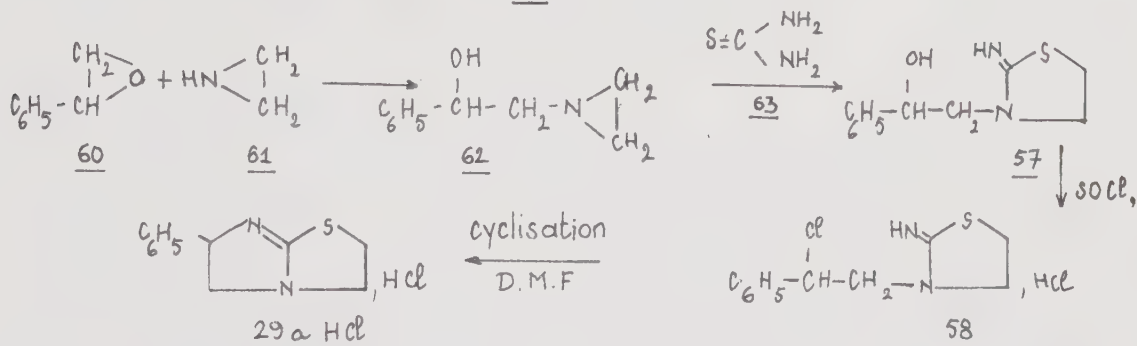


3.3. Autres méthodes synthétiques.

3.3.1. A partir de l'oxyde de styrène et de l'éthylèneimine.

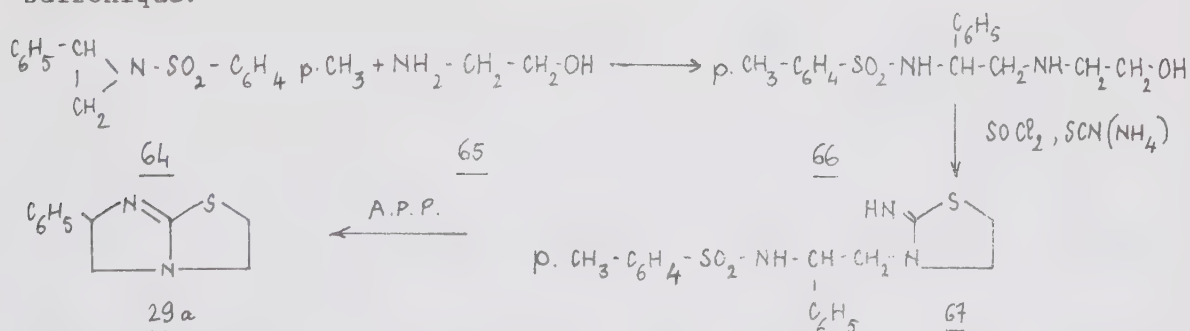
On s'éloigne quelque peu des réactions que nous venons de décrire. Ainsi, une synthèse du tétramisole racémique (29a), sous

forme de chlorhydrate, fait appel aux réactions suivantes selon BAKLIEN (16). Après condensation de l'oxyde de styrène (60) avec l'éthylène imine (61), le composé obtenu (62) est soumis à l'action de la thiourée (63) conduisant à une imino-2 thiazolidine (57) déjà rencontrée précédemment (cf. 3.2.1.2.2.) et dont nous avons indiqué la cyclisation en tétramisole (29a).



Pour créer le cycle imino-2 thiazolidinique (57), il est possible de traiter l'oxyde de styrène (60) et l'éthylène imine (61) par la thiourée (63) en présence de thiocyanate de potassium (93).

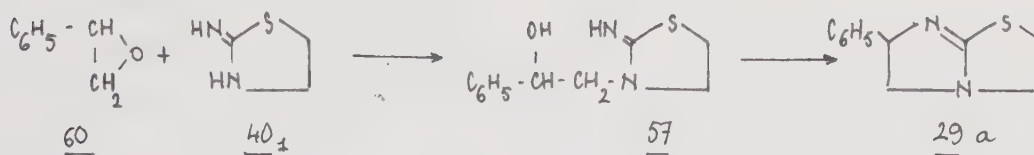
Enfin, toujours dans un ordre d'idée voisin, citons les travaux de BAILEY et collaborateurs (15bis) qui s'inspirent du schéma réactionnel de BAKLIEN (16). A cet effet, la phényléthylèneimine est tosylée pour protéger la fonction amine et conduit à (64). (64) est alors condensée avec l'éthanolamine (65) puis successivement avec le chlorure de thionyle et le thiocyanate d'ammonium pour conduire à un sulfamide (67) qui se cyclise en tétramisole (29a) sous l'action de l'acide polyphosphorique qui scinde au préalable le reste para toluène sulfonique.



3.3.2. A partir de l'oxyde de styrène (60) et de l'amino-2 thiazolidine (40₁).

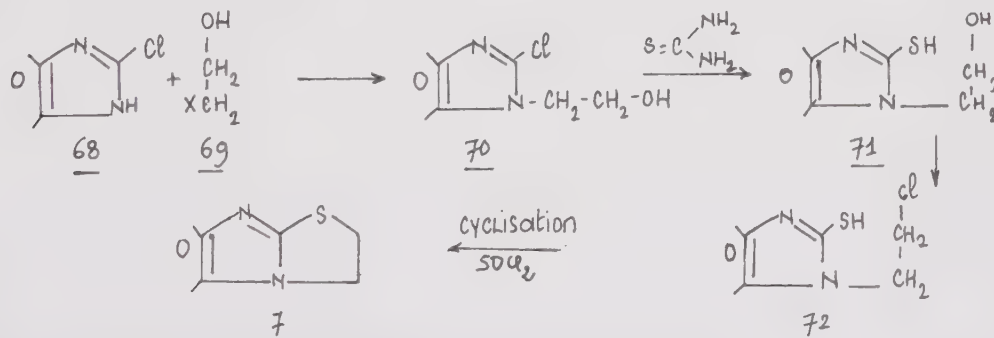
Ce procédé conduit directement à l'imino-2 thiazolidine (57)

que nous avons plusieurs fois rencontrée comme intermédiaire de synthèse (191).



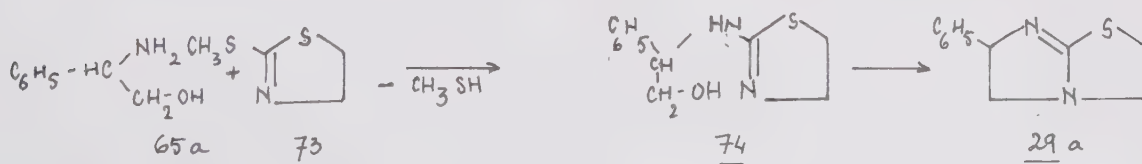
3.3.3. A partir d'halogéno-2 imidazoles.

Ce procédé est utilisé par KNYSH et KRASOWSKII (107) pour synthétiser la naphtho (1, 2-d) imidazo (2, 1-b) thiazoline (7), mais son principe peut être appliqué à l'édification du cycle imidazo (2, 1-b) thiazole. On fait agir ici un halogéno-2 éthanol (69) sur un chloro-2 naphthoimidazole (68) et on obtient ainsi un dérivé (70) dont l'halogène est substitué par un reste thiol après action de la thiourée (63). Le mercapto-2 naphthoimidazole substitué sur l'un des azotes par un reste éthanol (71) puis une chaîne chloroéthyle (72) est cyclisé par l'action du chlorure de thionyle.



3.3.4. A partir de S-alkyl mercapto-2 thiazolines.

Selon HARSANY et collaborateurs (80), la méthylthio-2 thiazoline (73) est condensée avec un aminoéthanol substitué (65a). La réaction a lieu au niveau du soufre exocyclique et non au niveau d'un azote intracyclique comme cela se produit couramment. La cyclisation de (74) en tétramisole (29a) est assurée par passage en milieu ammoniacal.



Nous venons de voir les principales méthodes synthétiques utilisées à l'heure actuelle afin de préparer des composés imidazo

(2, 1-b) thiazoliques. Evidemment cette étude n'a pas la prétention d'être exhaustive, mais elle montre l'ingéniosité des chercheurs qui ont synthétisé ces dérivés. Il ressort que l'un des procédés souvent rencontrés consiste à condenser un composé carbonylé α - halogéné sur l'aminothiazole ou l'aminothiazoline, d'une part, et la mercapto-2 imidazoline ou le mercapto-2 imidazole, d'autre part. Comme, au cours de nos recherches, nous avons été amené à nous inspirer de certains protocoles opératoires employés dans les synthèses que nous venons de décrire, voir parfois à les utiliser, ceci justifie à nos yeux le bref rappel que nous venons de faire.

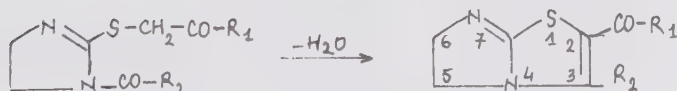
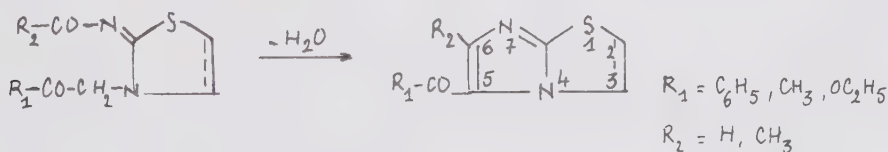
S E C O N D E P A R T I E

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES IMIDAZOTHIAZOLES

INTRODUCTION

Nous nous sommes proposé de synthétiser des dérivés de l'imidazo (2, 1-b) thiazole, éventuellement réduits, possédant une chaîne latérale cétonique ou estérique. Non seulement il apparaît que ces dérivés ont été très peu étudiés auparavant (24, 152), mais encore la présence d'un carbonyle cétonique ou d'un éthoxy estérique devrait permettre de procéder à des substitutions ultérieures.

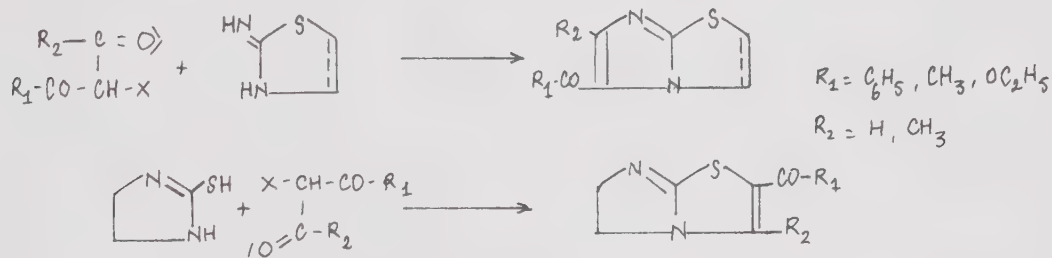
Initialement nous voulions réaliser une cyclisation déshydratante mettant en jeu les hydrogènes d'un méthylène activé par la présence d'un carbonyle en α , d'une part, et un carbonyle amidique, d'autre part. Il est évident que la réactivité de ce dernier est plus faible que celle d'un carbonyle cétonique mais, compte tenu des travaux de MAZUR et collaborateurs (123, 140, 143) sur des dérivés imidazoliques, nous pensions pouvoir réaliser les réactions suivantes :



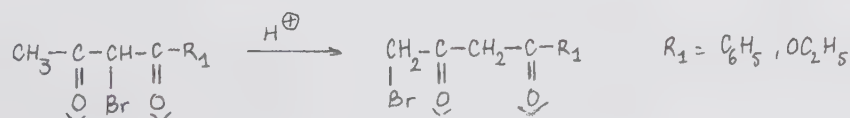
Si la cyclisation peut être effectuée à partir de composés thiazoliques, les dérivés imidazo (2, 1-b) thiazoliques obtenus seraient alors substitués en 5 sur le cycle imidazole par la chaîne latérale carbonylée. En revanche, celle-ci serait située en 2 du noyau thiazole

si l'on réussit la déshydratation cyclisante des dérivés imidazoliques. Cette méthode de formation de composés imidazothiazoliques ne permet pas l'introduction d'une chaîne carbonylée sur les sommets 3 et 6 dont nous avons signalé l'importance au cours de l'approche des relations structure activité. Toutefois la présence d'un reste méthyle en 3 ou 6 conjointement à celle de la chaîne carbonylée pourrait entraîner des propriétés pharmacologiques intéressantes.

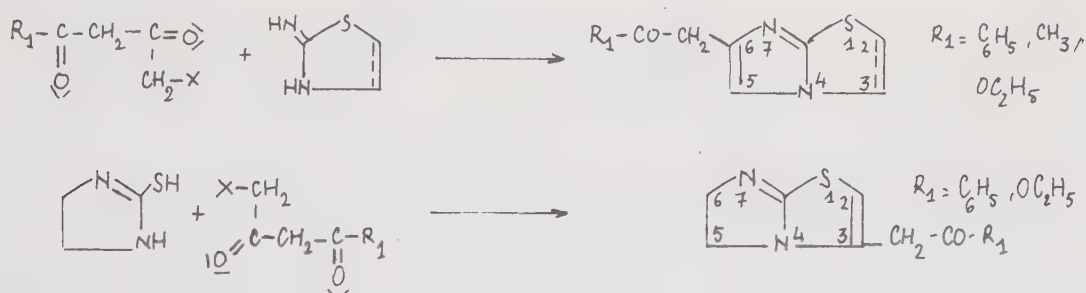
Comme nous aurons à le préciser au cours de ce travail, les cyclisations du type initialement prévu ne sont pas toujours réalisables. Par conséquent, il était indispensable de parvenir à de tels composés imidazo (2, 1-b) thiazoliques par d'autres méthodes. Nous nous sommes alors proposé de condenser l'amino-2 thiazole et l'amino-2 thiazoline d'une part et la mercapto-2 imidazoline d'autre part, avec des composés β dicarbonylés halogénés. Dans ces conditions l'hétéro-cycle impliqué apporte les trois hétéroatomes et la β dicétone ou l'ester β cétonique α halogéné les deux carbones indispensables à l'édification du cycle imidazothiazolique souhaité selon le schéma réactionnel suivant:



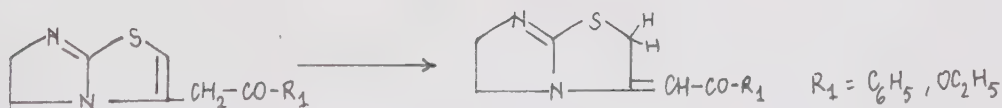
Au cours de l'halogénéation des β dicétones ou des esters β cétoniques, nous avons constaté des phénomènes de transposition. Il semblait en effet logique d'admettre une substitution électrophile de l'halogène au niveau du méthylène activé par la présence de deux carbonyles en α . Nous avons constaté qu'avec certains composés, en milieu acide (HBr), l'halogène se fixe sur la position apparemment la moins favorisée et conduit de ce fait à des dérivés dicarbonylés halogénés isomères des précédents.



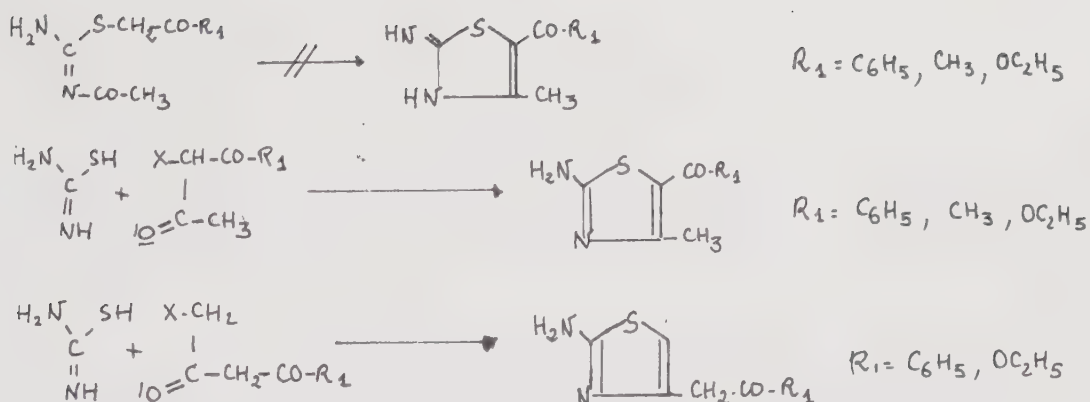
Ces dérivés α halogénés, condensés avec 1' amino-2 thiazole, 1' amino-2 thiazoline et la mercapto-2 imidazoline devaient conduire à des imidazo (2, 1-b) thiazoles substitués respectivement en 6 sur le cycle imidazole et en 3 sur le cycle thiazole par la chaîne carbonylée. Ces derniers composés sont apparemment intéressants car ils sont substitués sur les sommets dont nous avons signalé l'importance précédemment. Nous pensions que les réactions évolueraient selon les schémas suivants :



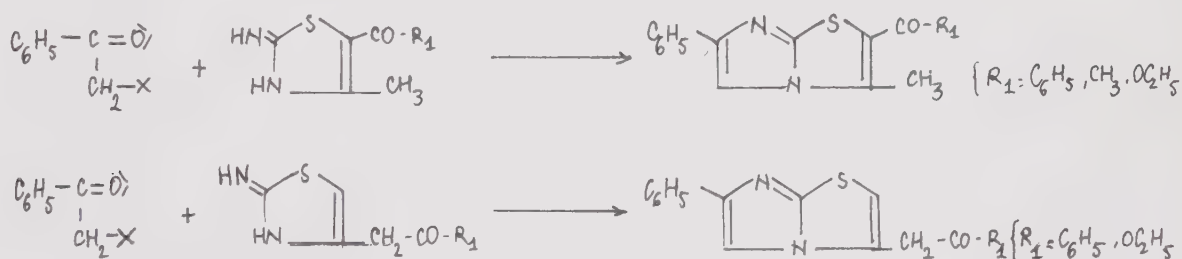
Dans le cas de dérivés substitués en 3, nous verrons que des difficultés sont survenues lorsqu'il s'est agi de déterminer la structure exacte des produits formés. Nous avons dû recourir à la R.M.N. du carbone 13 qui a permis de mettre en évidence la présence d'une double liaison exocyclique qui n'avait pu être décelée par aucune méthode y compris la R.M.N. du proton. Notons que nous n'avons observé jusqu'ici aucune transposition semblable dans le cas de composés à caractère entièrement aromatique substitué en 6.



Nous avons également pensé qu'il serait intéressant d'étendre nos recherches précédentes à la préparation de composés possédant, non seulement une chaîne latérale carbonylée en 2 ou 3, mais encore un reste phényle en 6 comme dans le tétramisole. C'est pourquoi, nous avons voulu d'une part cycliser une uréide de la thiourée avec une chaîne acylméthyle sur le soufre et d'autre part condenser la thiourée elle-même avec des β dicétones et des esters β cétoniques halogénés afin d'obtenir les amino-2 thiazoles d'après les schémas suivants :

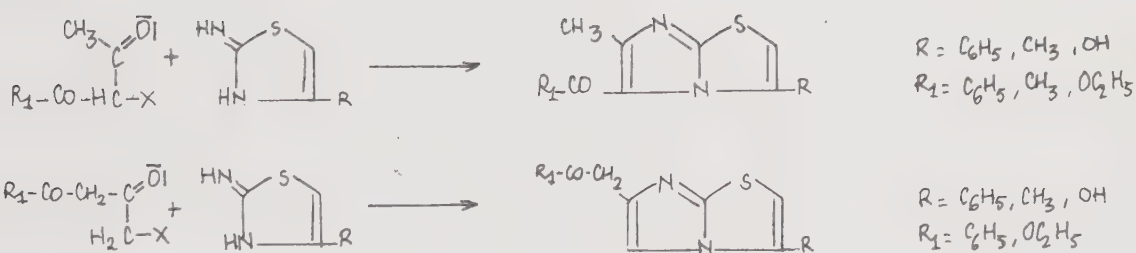


Comme nous le préciserons par la suite, la première réaction a échoué, par contre, les deux autres ont conduit aux aminothiazoles cherchés. Ceux-ci sont alors condensés avec l' ω -bromoacétophénone selon le schéma réactionnel :



Nous avons également condensé certains de ces aminothiazoles avec le dibromoéthane afin d'obtenir les mêmes dérivés imidazothiazoliques que ceux préparés par action directe des β dicétones et des esters β cétoniques halogénés sur la mercapto-2 imidazoline. Ceci a permis la confirmation chimique de la structure des dihydro-5, 6 imidazo (2, 1-b) thiazoles synthétisés dans notre travail.

Enfin, au cours d'essais de cyclisation déshydratante de dérivés de la thiourée, nous avons obtenu des composés aminothiazoliques substitués par un reste alkyle, aryle ou hydroxyle en 4. Il nous est apparu intéressant de condenser ces composés, déjà connus par ailleurs, avec les β dicétones et les esters β cétoniques halogénés afin d'obtenir de nouveaux dérivés imidazothiazoliques possédant une substitution en 3 sur le cycle thiazole.



Or, l'influence du substituant R s'avère considérable car nous verrons que dans le cas où ce dernier peut accroître, par effet de conjugaison, l'énergie de résonance du cycle thiazole ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{OH}$), on constate une grande difficulté de condensation et, dans bien des cas, nous n'avons pu réaliser les cyclisations souhaitées en imidazo (2,1-b) thiazoles.

P L A N

Dans le premier chapitre, nous étudierons la synthèse, à partir de 1' amino-2 thiazole, d'imidazo (2, 1-b) thiazoles à chaîne latérale carbonylée située sur le cycle imidazole.

Nous envisagerons, dans le second chapitre, la formation de dihydro-2, 3 imidazo (2, 1-b) thiazoles en utilisant comme substrat 1' amino-2 thiazoline.

Dans le chapitre troisième, nous relaterons nos essais pour synthétiser des amino-2 thiazoles substitués par des chaînes carbonylées. Ces intermédiaires ont été ensuite opposés à des cétones α halogénées ou à des composés dihalogénés afin de préparer des imidazo (2, 1-b) thiazoles non seulement substitués sur le cycle thiazole mais encore en 6.

Nous décrirons ensuite comment, à partir d' amino-2 thiazoles arylés ou alkylés en 4, il est possible dans certains cas, après condensation avec des composés dicarbonylés α halogénés, d'obtenir des imidazo (2, 1-b) thiazoles substitués sur le cycle imidazole par des chaînes carbonylées et en 3 par un reste méthyle, phényle ou hydroxyle. Cette étude sera l'objet du quatrième chapitre.

Dans le cinquième chapitre, nous étudierons les modes d'obtention de dihydro-5, 6 imidazo (2, 1-b) thiazoles substitués sur le cycle thiazole à partir de la mercapto-2 imidazoline et les transpositions observées à cette occasion.

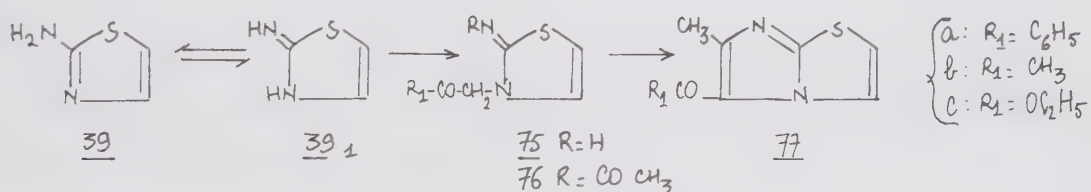
Enfin, une troisième partie sera réservée à l'exposé des résultats expérimentaux.

C H A P I T R E P R E M I E R

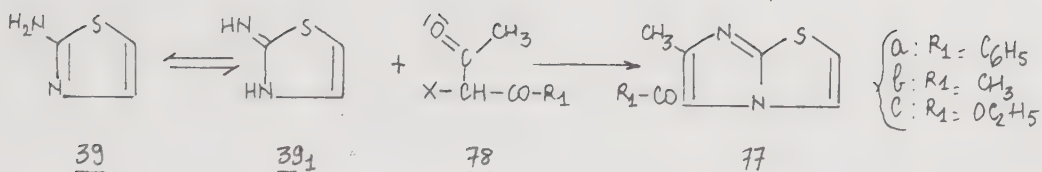
SYNTHESES D'IMIDAZO (2, 1-b) THIAZOLES A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE IMIDAZOLE.

Dans la première partie de ce travail nous avons vu que, parmi les hétérocycles susceptibles d'être utilisés comme matière première dans la synthèse de dérivés imidazo (2, 1-b) thiazoliques, l'amino-2 thiazole (39) apportait les trois hétéroatomes indispensables. Afin d'introduire entre les deux atomes d'azote la chaîne à deux carbones dont l'un au moins est substitué par un groupement carbonyle de nature cétonique ou estérique, deux voies d'accès ont été envisagées.

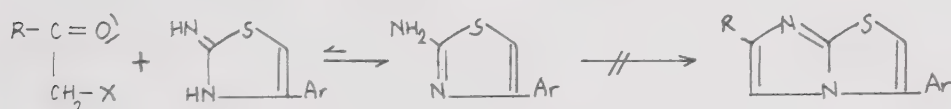
Selon la première, la création du cycle imidazo (2, 1-b) thiazole résulterait de la déshydratation de composés de type (76) avec élimination des hydrogènes d'un méthylène, activé par la présence d'un carbonyle cétonique ou estérique, d'une part et l'oxygène du groupe amidique, d'autre part.



Selon la seconde, l'introduction de la chaîne carbonée substituée au préalable par le groupement carbonyle désiré est réalisée par la condensation directe de composés de type (78) avec l'amino-2 thiazole.



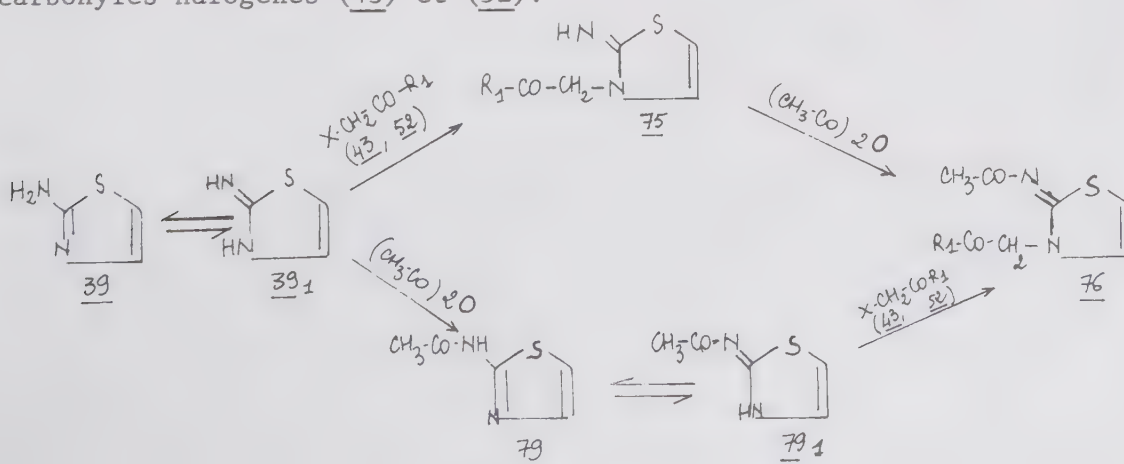
Il apparaît donc que, quel que soit le type de réaction utilisé, 1'amino-2 thiazole (39) doit réagir sous sa forme tautomère imino-2 thiazoline (39₁). Il en résulte que certains dérivés thiazoliques substitués notamment par des groupements conjugués à l'hétérocycle aromatique n'existent pratiquement pas sous la forme imino-2 thiazoline et, partant, ne seront que peu ou même pas du tout réactionnels vis à vis des cétones α halogénées lorsque l'on utilise la deuxième méthode de préparation envisagée.



1.1. PREMIERE METHODE : CYCLISATION DE COMPOSES DE TYPE (76).

Théoriquement, afin de parvenir aux composés de type (76) préparés par certains auteurs comme intermédiaire de synthèse (94, 104, 166, 192, 193), on peut utiliser deux méthodes opératoires. La première consiste à condenser 1'amino-2 thiazole (39 ⇌ 39₁) avec une cétone ou un ester α halogéné pour obtenir un acylméthyl-3 ou un alcoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75) que l'on acétyle par la suite en composés (76).

Dans la seconde méthode, l'ordre des opérations est inversé. Ainsi, 1'acétylamino-2 thiazole (79 ⇌ 79₁) est condensé avec les dérivés carbonylés halogénés (43) et (52).



Nous avons remarqué, dès les essais préliminaires, que la nature de R_1 influe parfois sur la réactivité des composés obtenus (75) et (76). Ainsi, dans le cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle, on observe une similitude de comportement vis à vis des agents de déshydratation cyclisante. Il n'en est plus de même lorsque R_1 est un reste éthoxy. C'est pourquoi il nous a paru souhaitable d'envisager successivement les synthèses en fonction de la nature du substituant R_1 .

1.1.1. SYNTHESES DES COMPOSES DE TYPE (75)

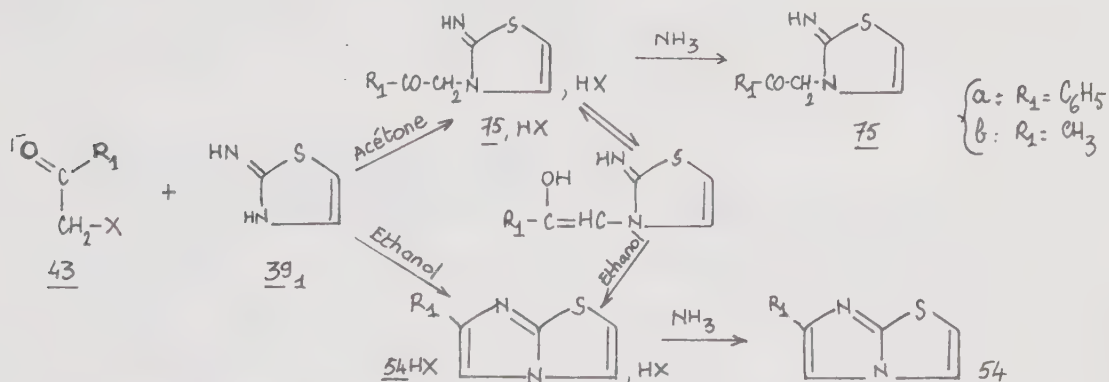
1.1.1.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle.

On sait que la condensation de cétone α halogénée (43) avec l'amino-2 thiazole (39) évolue différemment en fonction des conditions opératoires. Si celles-ci sont relativement douces (104, 163, 168, 180, 166), il est possible de limiter la réaction à la simple condensation au niveau du groupement amino en 3 et du carbone portant l'halogène de la cétone (43) en composé (75). En revanche, dans des conditions plus drastiques (en milieu alcoolique à reflux), le carbonyle cétonique réagit sous une forme tautomère énolique avec l'azote iminique en 2 pour conduire à des imidazo (2, 1-b) thiazoles substitués en 6 (54) (98, 164). Ceux-ci sont également obtenus par chauffage direct de composés (75) dans l'éthanol (104, 163, 180).

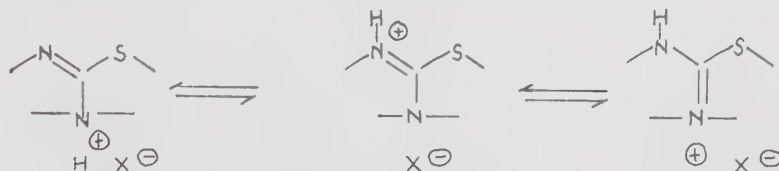
Nous avons donc condensé à température ambiante dans l'acétone l' ω bromoacétophénone (43a), la chloro-1 ou la bromo-1 propanone (43c) ou (43b) avec l'amino-2 thiazole (39) afin d'obtenir les sels correspondants de la benzoylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75a, HBr) (104) et de l'acétylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75b, HBr). On note une réactivité plus faible de la chloroacétone (43c) vis à vis de l'amino-2 thiazole (39), due, sans doute, à la plus faible polarisabilité de la liaison C-Cl par rapport à C-Br. Ceci se traduit par une chute des rendements (de 80% à 50% environ) et surtout par un allongement du temps de contact entre les deux réactifs qui doit être de plusieurs jours avant que l'on puisse isoler le chlorhydrate d'acétylamino-3 imino-2 thiazoline (75b, HCl).

Par action d'un réactif alcalin on peut libérer la base correspondante de son sel. Ainsi, après mise en suspension dans l'eau des halogénures (75, HX) et addition d'ammoniaque jusqu'à légère alcali-

nit  ou dissolution dans l'éthanol et action d'un courant d'ammoniac, on obtient respectivement la benzoylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75a) et l'acétylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75b).

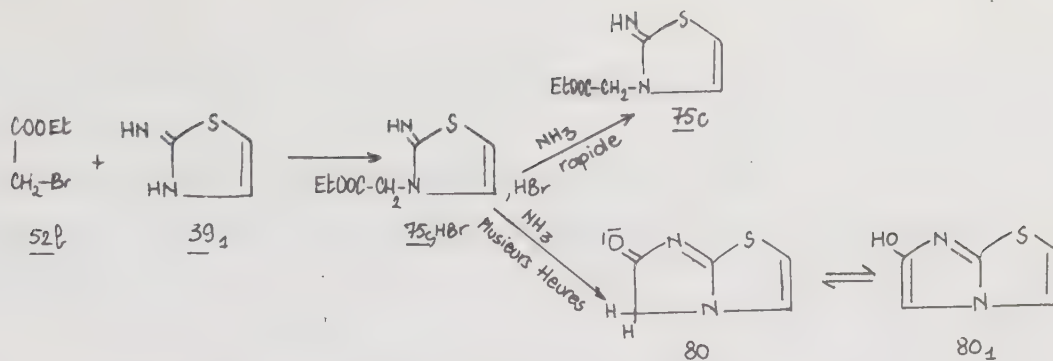


Au cours de l'exposé de nos travaux, dans un souci de simplification, nous utiliserons couramment les formules dualistes de type (75, HX) ou (54, HX) correspondants à des halogénures de dérivés thiour iques, aminothiazoliques, aminothiazoliniques, mercaptoimidazoliniques et imidazothiazoliques. Elles doivent sous entendre la possibilité de formes mésomères générales suivantes :



1.1.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy.

L'action du bromacétate d'éthyle (52b) sur l'amino-2 thiazole (39) conduit au bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c, HBr) aussi bien à froid dans l'acétone qu'à chaud dans l'éthanol à reflux. Par action d'ammoniaque sur une solution aqueuse de (75c, HBr) et après extraction au chloroforme, on isole l'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c). Toutefois, les rendements en base sont relativement faibles (40-50%). De plus, si le temps de contact avec l'ammoniaque est maintenu pendant plusieurs heures, on isole le dihydro-(5H), 6 oxo-6 imidazo (2, 1-b) thiazole (80), en équilibre avec l'hydroxy-6 imidazo (2, 1-b) thiazole (80₁) (comme en témoigne le spectre I.R.), dont la formation doit résulter d'une élimination d'éthanol entre le groupe éthoxy et l'ester et le reste imin  en 2 de (75c, HBr).



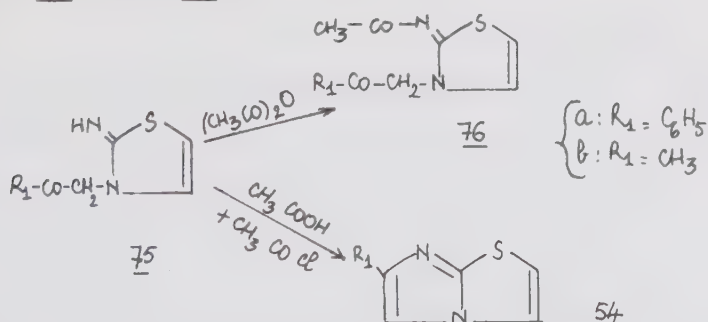
1.1.2. SYNTHÈSES DE COMPOSÉS DE TYPE (76).

Ces composés thiazoliques (76) peuvent être préparés, soit par acylation des imino-2 thiazoles (75) précédemment synthétisés (cf. 1.1.1.), soit par condensation de l'acétylamino-2 thiazole avec les cétones ou les esters halogénés.

1.1.2.1. Premier procédé.

1.1.2.1.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle.

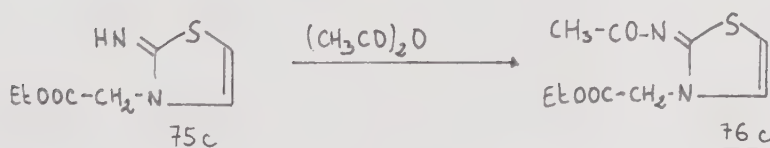
Parmi les méthodes que nous avons retenues, les meilleurs conditions d'acétylation des composés de type (75) sont réalisées lorsque l'on utilise un excès d'anhydride acétique au bain marie bouillant. Nous avons également envisagé la méthode utilisée par BAER et LOCKWOOD (13) utilisée initialement par ces auteurs afin d'acétyler la mercapto-2 imidazoline (38). Il s'agit de l'action simultanée de l'acide acétique et de son chlorure à reflux. Or, nous constatons la formation de méthyl-6 et de phényl-6 imidazo (2, 1-b) thiazoles (54b) et (54a) depuis l'acétylméthyl-3 et la benzoyleméthyl-3 imino-2 thiazolines (75b) et (75a).



1.1.2.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy.

L'acétylation est réalisée par un excès d'anhydride acétique au bain-marie bouillant et l'on obtient l'éthoxycarbonylméthyl-3 acétylimino-2 thiazoline (76c). Nous avons signalé le faible rendement en éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c) (50% environ) depuis

le sel correspondant (75c, HBr), aussi, nous avons voulu acétyler directement le bromhydrate (75c, HBr) par action de l'anhydride acétique. Dans ces conditions, nous n'avons observé aucune réaction et l'on récupère le bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline inaltéré (75c, HBr).



1.1.2.2. Second procédé.

Nous avons dit précédemment qu'il était théoriquement possible d'inverser l'ordre des opérations et par conséquent de synthétiser, dans un premier temps, l'acétylamino-2 thiazole afin de le condenser, dans une seconde étape, avec les cétones ou les esters α halogénés.

1.1.2.2.1. Synthèses de l'acétylamino-2 thiazole (79).

Il est évidemment possible d'opposer l'amino-2 thiazole (39) à l'action de plusieurs agents acétylants (13, 208, 139). Toutefois, il apparaît que l'action de l'anhydride acétique en excès est préférable à tout autre procédé.

En effet, l'action directe du chlorure d'acétyle conduit au chlorhydrate d'acétamido-2 thiazole (79, HCl), ce qui nécessite l'emploi d'un alcali (NH_4OH de préférence) pour libérer l'acétamido-2 thiazole (79) de son sel. D'autre part l'acétylation selon le procédé décrit par BAER et LOCKWOOD (13) conduit sans doute au composé diacétylé (81) et, partant, il n'est plus possible de condenser sur le corps formé les dérivés carbonylés α halogénés (43). Le diacétylaminothiazole (81) perd un reste acétyle vers 110° et donne l'acétamido-2 thiazole (79). C'est pourquoi, il nous semble que l'action de l'anhydride acétique est de loin la meilleure méthode puisque l'on obtient directement l'acétamido-2 thiazole (79) avec de bons rendements (85%).

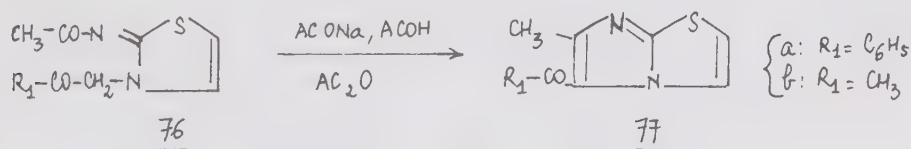
1.1.3. ESSAIS DE CYCLISATION DESHYDRATANTE.

1.1.3.1. A partir des composés de type (76).

Nous avons pris connaissance, lorsque nos recherches étaient déjà bien avancées, des travaux de MAZUR et collaborateurs (123, 140, 143) dont nous avons rappelé le principe dans la première partie de ce travail. Afin d'obtenir des composés de 1'imidazo (2, 1-b) thiazole partiellement réduits à partir de la mercapto-2 imidazoline (38) acylée et substituée sur l'atome de soufre par une chaîne acylméthyle (47), ces auteurs utilisent l'action déshydratante d'un mélange d'acétate de sodium et d'acide acétique en présence d'anhydride acétique. Nous avons voulu appliquer cette méthode de cyclisation aux composés de type (76) et, ici encore, il nous a paru préférable d'envisager séparément le cas où la chaîne sur l'azote est de nature cétonique ($R_1 = C_6H_5$ ou CH_3) ou estérique ($R_1 = OC_2H_5$).

1.1.3.1.1. - Cas où R_1 est un reste C_6H_5 ou CH_3 .

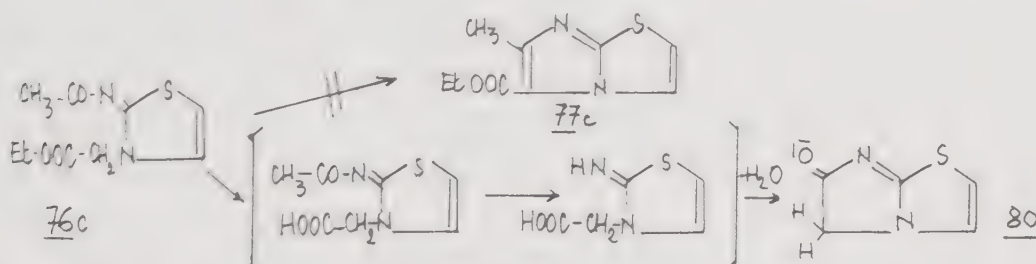
L'action de l'acétate de sodium dans l'acide acétique à reflux en présence d'anhydride acétique, ou au bain marie bouillant sur l'acétylimino-2 benzoylméthyl-3 thiazoline (76a) et l'acétylimino-2 acétyl-3 thiazoline (76b) conduit aux composés de type (77) recherché : acétyl-5 méthyl-6 imidazo (2, 1-b) thiazole (77b) et benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2, 1-b) thiazole (77a).



1.1.3.1.2. - Cas où R_1 est un reste éthoxy.

Traité selon un mode opératoire identique à celui décrit précédemment, l'acétylimino-2 éthoxycarbonylméthyl-3 thiazoline (76c) ne conduit pas à l'éthoxycarbonyl-5 méthyl-6 imidazo (2, 1-b) thiazole attendu (77c). On observe la formation du dérivé pseudo lactamique déjà obtenu : le dihydro-5,6H)oxo-6 imidazo (2, 1-b) thiazole (80). La présence d'un milieu acide (acide acétique, anhydride acétique) doit provoquer

l'hydrolyse de la fonction ester avec régénération d'un acide carboxylique. La formation de cette fonction acide doit, sans doute, provoquer l'hydrolyse de la fonction imide et partant, l'imine régénérée peut alors réagir avec le reste carboxylique pour conduire à la pseudo lactame (80).

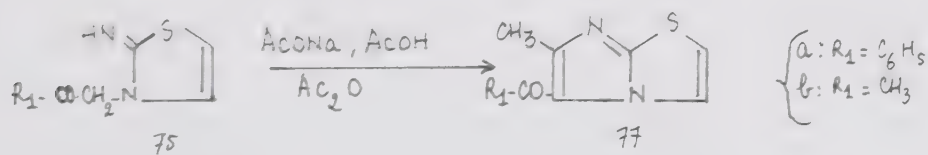


1.1.3.2. Essais de cyclisation déshydratante à partir des composés de type (75).

Il nous a paru intéressant de soumettre directement les composés (75) à l'action du mélange acétylant dont nous venons d'étudier le mode d'action sur les composés thiazoliques (76). Il n'était en effet pas impossible que l'acétylation de l'imine puisse se réaliser en même temps que se produit la déshydratation cyclisante.

1.1.3.2.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle.

La benzoylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75a) et l'acétylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75b) se cyclisent respectivement en benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2, 1-b) thiazole (77a) et en acétyl-5 méthyl-6 imidazo (2, 1-b) thiazole (77b) par chauffage dans l'acide acétique à reflux en présence d'acétate de sodium et d'anhydride acétique.

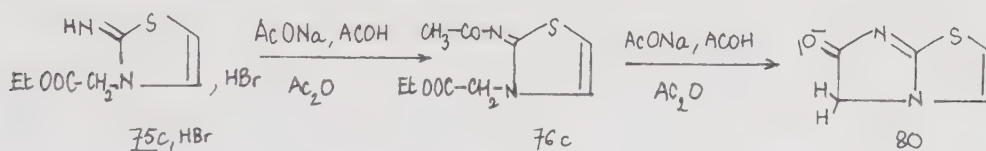


1.1.3.2.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy.

Dans des conditions opératoires identiques, l'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c) conduit au dérivé acétylé (76c) sans que l'on observe la formation d'éthoxycarbonyl-5 méthyl-6 imidazo

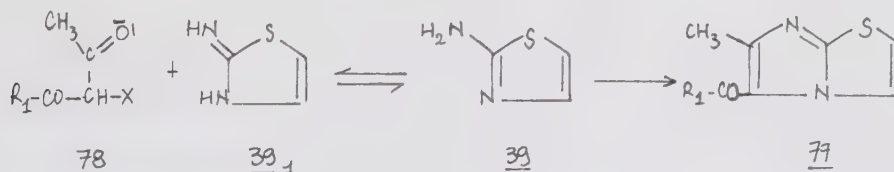
(2,1-b) thiazole (77c).

Comme nous l'avons signalé (cf. 1.1.2.1.2.), par action de l'ammoniaque sur le bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c, HBr) on obtient (75c) avec des rendements moyens (50%), aussi avons nous soumis directement (75c, HBr) à l'action du mélange acétylant précédent. Dans ces conditions, on isole, là encore, l'éthoxycarbonylméthyl-3 acétylimino-2 thiazoline (76c). Il est évident que, si les proportions en mélange acétylant sont augmentées, on observe la formation du dérivé pseudo lactamique (80).



1.2. SECONDE METHODE.

L'édification du cycle imidazo (2,1-b) thiazole est réalisée par la condensation de l'amino-2 thiazole (39) avec des composés dicarbonylés halogénés (78). Il s'agit de β dicétones ou d'esters β cétoniques halogénés en α des deux carbonyles selon schéma réactionnel suivant :



Il convenait donc, avant toute chose, de synthétiser ces composés dicarbonylés α halogénés, dont un certain nombre est décrit dans la littérature (21, 23, 25, 28, 72, 200, 209, 216, 148bis)

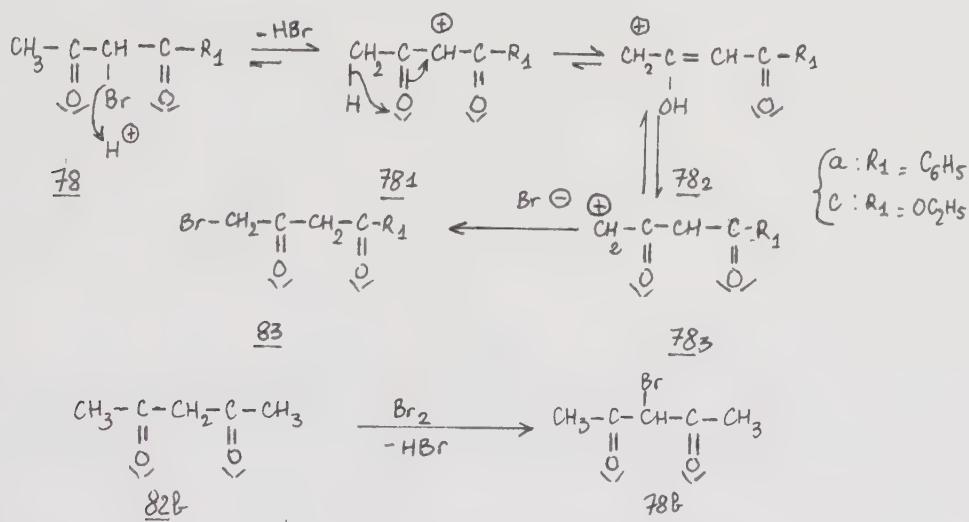
1.2.1. PREPARATION DES COMPOSES DICARBONYLES HALOGENES.

Nous avons voulu synthétiser des dérivés bromés, car nous avons déjà constaté leur plus grande réactivité par rapport à celles de leurs isostères chlorés. Il est connu que la polarisabilité de la liaison C-Br, supérieure à celle de la liaison C-Cl, explique cet état de fait. Quelle que soit la nature de R_1 , il semble logique d'admettre que l'halogénéation des composés β dicarbonylés relève d'une substitution électrophile au niveau du méthylène activé par la présence des deux carbonyles en α . Nous avons donc traité la pentanedione-2,4 (acétylacétone) (82b), la phényl-1 butanedione-1,3 (benzoylacétone) (82a) et l'oxo-3 butanoate d'éthyle (acétylacétate d'éthyle) (82c) par le brome en solution chloroformique. Or, après quelques essais préliminaires de condensation des composés ainsi obtenus, notamment avec l'amino-2 thiazole et la thiourée, il est vite apparu que la position de l'halogène dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle (82c) et de la benzoylacétone (82a) n'était pas de façon indubitable en α des deux carbonyles. Ainsi, dans les spectres de R.M.N. protonique, on constate la présence d'un singulet vers 3,80 ppm intégrant deux protons que l'on attribue à un méthylène ; simultanément, on observe la disparition du signal à 2,50 ppm correspondant aux méthyles des composés carbonylés non halogénés de départ (82).

Il apparaît donc que la bromation ne se fait pas en α des deux carbonyles. Lorsque l'on traite la phényl-1 butanedione-1,3 (82a) et l'oxo-3 butanoate d'éthyle (82c) par le brome, on isole la bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 (ω bromobenzoylacétone) (83a) et le bromo-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (ω bromoacétylacétate d'éthyle) (83c). Il doit se produire des phénomènes de transposition au cours de ces réactions de bromation, si bien que l'halogène ne se fixe pas, dans ces conditions, sur la position apparemment la plus favorisée.

Plusieurs auteurs, parmi lesquels HANTSCH (77, 78), KRÖHNKE et TIMMLER (125), GAULT et KLEES (72) ont déjà observé la migration de l'atome de brome au cours de la conservation de l' α -bromoacétylacétate d'éthyle (78c) et ont mis en évidence le rôle de l'acide bromhydrique dans cette transposition. De même KHARASCH et collaborateurs (103) ont indiqué la formation d'isomère ω bromé à partir de l' α -bromoacétylacétate d'éthyle sous l'influence de la lumière ou en présence de radiations. Il

est certain que la présence d'acide bromhydrique, inévitablement formé au cours de la réaction, favorise la migration de l'halogène. Nous proposons d'expliquer ce phénomène par le mécanisme suivant :



L'arrachement de l'atome de brome par un proton de l'acide bromhydrique provoque la formation d'un carbocation secondaire (78₁) qui, par migration d'un hydrogène, se tautomérise en un carbocation primaire (78₂) apparemment plus stable. La présence de deux groupements carbonyles, attracteurs d'électrons, doit diminuer la stabilité du carbocation secondaire (78₁) par rapport à celle de (78₂) situé en α d'un seul carbonyle cétonique. L'ion bromure vient alors se fixer sur le carbocation (78₃) tautomère de (78₂) afin de conduire à (83).

D'autre part, il n'est pas impossible d'envisager un encombrement stérique important de la part du reste phényle (78a) ou du reste éthoxy (78c) déstabilisant également le carbocation secondaire (78₁).

En revanche, l'action du brome sur la pentanedione-2,4 (acétylacétone) (82b) conduit au dérivé bromé en 3 (bromo-3 pentanedione-2,4) (78b) sans que l'on observe de transposition de l'halogène. Dans ce cas, la parfaite symétrie de l'acétylacétone doit favoriser la substitution électrophile au niveau du méthylène activé par les deux carbonyles par

augmentation de la stabilité du carbocation secondaire.

Afin d'obtenir spécifiquement la bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 (78a) et le bromo-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (78c), nous avons dû faire réagir sur les composés dicarbonylés correspondants, (benzoylacétone (82a) et (acétylacétate d'éthyle (82c), le N-bromosuccinimide en milieu étheré selon un protocole inspiré des travaux de WOHL et JASCHINOWSKY (216). Dans ces conditions, le proton libéré au cours de la réaction est immédiatement capté par l'azote afin de donner le succinimide et, par conséquent, l'absence d'un milieu acide fort évite les transpositions du brome observées précédemment.

La formation des dérivés ω bromés de type (83), isomères de position de ceux que nous désirions synthétiser (78), n'est pas sans intérêt. Nous reviendrons plus loin sur leur mode de préparation spécifique et leur condensation avec l'amino-2 thiazole (39).

1.2.2. CONDENSATION DES COMPOSES β DICARBONYLES α HALOGENES DE TYPE (78) AVEC L'AMINO-2 THIAZOLE.

Afin de parvenir aux dérivés de type (77), il faut donc condenser avec l'amino-2 thiazole (39) les composés de type (78) dont nous venons de décrire la préparation.

1.2.2.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle.

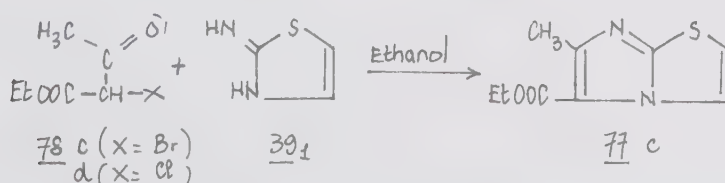
Dans l'acétone, à température ambiante, la bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 (78a) et la bromo-3 pentanedione-2,4 (78b) réagissent avec l'amino-2 thiazole (39 $\rightleftharpoons$ 39₁) pour donner respectivement les bromhydrates de 1'(imino-2 thiazolinyl-3)-2 phényl-1 butanedione-1,3 (84a, HBr) et de 1'(imino-2 thiazolinyl-3)-3 pentanedione-2,4 (84b, HBr). Les sels obtenus, chauffés dans l'éthanol à reflux, sont cyclisés en bromhydrates de benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77a, HBr) et d'acétyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77b, HBr). Il est possible, par ailleurs, d'obtenir directement ces mêmes bromhydrates (77, HBr) depuis les composés de type (78) que l'on condense avec l'amino-2 thiazole (39 $\rightleftharpoons$ 39₁) dans l'éthanol à chaud.

Par action de l'ammoniaque en solution aqueuse sur (77, HBr), les bases correspondantes (77) sont libérées.

Il était en effet possible d'envisager deux modes de cyclisation avec formation, soit de benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77a), soit d'acétyl-5 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77d). Or, par comparaison des spectres R.M.N. protoniques, on remarque vers 2,10 -2,20 ppm un singulèt correspondant aux trois protons méthyliques en 6 du cycle thiazole commun aux deux dérivés (77). De plus, nous avons vu (cf.1.1.3.1.1.) que la cyclisation déshydratante conduisait également au benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77a) à partir de l'acétylimino-6 benzolméthyl-5 thiazoline (76a). Enfin, nous constaterons la même spécificité d'attaque lorsque nous étudierons la condensation de ces mêmes composés dicarbonylés halogénés (78) avec la thiourée et l'éthylènthiourée.

1.2.2.2. Cas où R₁ est un reste éthoxy.

La condensation de l'amino-2 thiazole (39) avec les acétates d'éthyle α -halogénés (X=Cl ou Br) n'est pas aussi aisée. En effet, dans l'acétone à température ambiante, on récupère l'amino-2 thiazole inaltéré ou l'halogénure correspondant à l'amino-2 thiazole (39, HX). Par contre, après traitement de plusieurs heures dans l'éthanol à reflux, on peut isoler l'éthoxycarbonyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77c) du mélange réactionnel par extraction au moyen d'hexane ou d'éther de pétrole bouillant. Il apparaît que, non seulement la condensation est plus délicate, mais encore que les rendements atteints sont relativement faibles (25-30%). Parmi les deux esters halogénés, l'isostère chloré (78d) s'avère le moins réactif, (sans doute parce que l'halogène est moins polarisable) et ce n'est qu'après un traitement de plusieurs jours que l'on peut isoler l'éthoxycarbonyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77c).

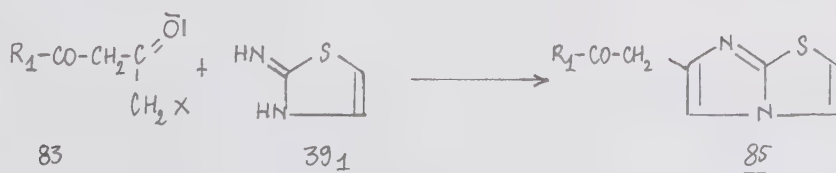


On voit, d'une part, que la cyclisation en dérivé imidazo-thiazolique n'entraîne pas la disparition de la fonction ester comme le confirment non seulement l'analyse spectrale I.R. mais également l'interprétation des spectres R.M.N. du proton. Il faut donc en conclure que les esters α -halogénés de l'acide acétylacétique (78c) et (78d) réagissent par leur fonction cétone et non par le groupement éthoxy, comme nous aurions été tenté de le supputer en nous basant sur les résultats obtenus dans la première partie de ce chapitre (cf. 1.1. 1.2.).

D'autre part, on constate une différence de réactivité vis-à-vis de l'amino-2 thiazole des β -dicétones et des esters β -cétoniques α halogénés. Il semble que ceci soit dû au fait que le carbocation formé en milieu acide est davantage stabilisé par la présence d'un second carbonyle cétonique que par celle d'un carbonyle estérique. L'effet attracteur d'électrons doit être partiellement compensé par les groupements donneurs méthyle ou phényle dans les β -dicétones, alors que, dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle, le groupement éthoxy, attracteur d'électrons, ne ferait que renforcer l'effet inductif négatif du carbonyle estérique.

1.3. CONDENSATION DE L'AMINO-2 THIAZOLE AVEC LES COMPOSES β DICARBONYLES ω HALOGENES.

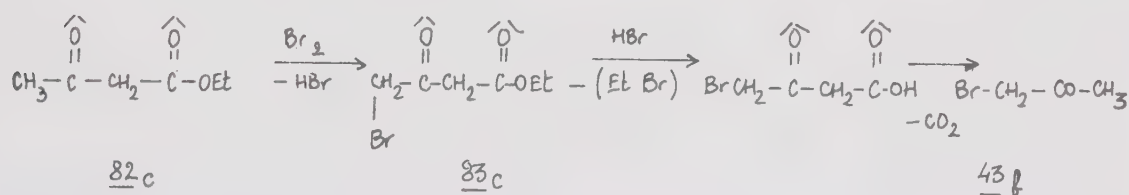
Nous avons vu au cours de la préparation des composés bromés de la benzoylacétone (82a), et de l'acétylacétate d'éthyle (82c) (cf. 1. 2.1.), la migration fréquente de l'atome d'halogène de la position en α des deux carbonyles en position ω (72, 77, 78, 103). Les composés (83a) et (83c) formés sont également des cétones α halogénées et de ce fait nous avons eu l'idée de les condenser avec l'amino-2 thiazole (39) afin de préparer des dérivés imidazo (2,1-b) thiazoliques de type (85) isomères des précédents (77).



1.3.1. SYNTHESES DES COMPOSES DE TYPE (83).

Il est possible de préparer la bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 (83a) et le bromo-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (83c) par action directe du brome en quantité calculée sur la benzoylacétone (82a) et l'acétylacétate d'éthyle (82c) en solution dans le chloroforme. Dans ces conditions, l'isomérisation en dérivés ω bromés s'effectue assez rapidement et l'on procède à un dégazage final pour éliminer l'acide bromhydrique qui s'est formé au cours de la réaction.

Si ce protocole opératoire ne présente aucune difficulté à partir de la benzoylacétone (82a), il n'en est pas de même avec l'acétylacétate d'éthyle (82c). En effet, si l'introduction du brome est trop rapide, le milieu réactionnel s'échauffe et l'on isole la bromo-1 propa none (43b). Il doit se produire une hydrolyse de la fonction ester sous l'action de l'acide bromhydrique libéré au cours de la substitution par le brome des hydrogènes méthyléniques et l'acide cétonique ainsi formé peut alors se décarboxyler facilement.



Cette dégradation de l'ester ω bromé (83c) de l'acide acétylacétique se produit principalement lorsque l'on opère sur des quantités relativement importantes de réactifs (supérieures à une demi mole). Dans ce cas, on doit effectuer un dégazage sous courant d'azote dès le début de l'introduction du brome afin d'éliminer la plus grande partie de l'acide bromhydrique.

1.3.2. CONDENSATION DES COMPOSES β DICARBONYLES ω HALOGENES DE TYPE (83) AVEC L'AMINO-2 THIAZOLE.

Les deux composés (83a) et (83c) ne réagissent pas de façon analogue avec l'amino-2 thiazole (39). Ainsi, dans l'acétone à température ambiante l' ω bromoacétylacétate d'éthyle conduit au bromhydrate d'(imino-2

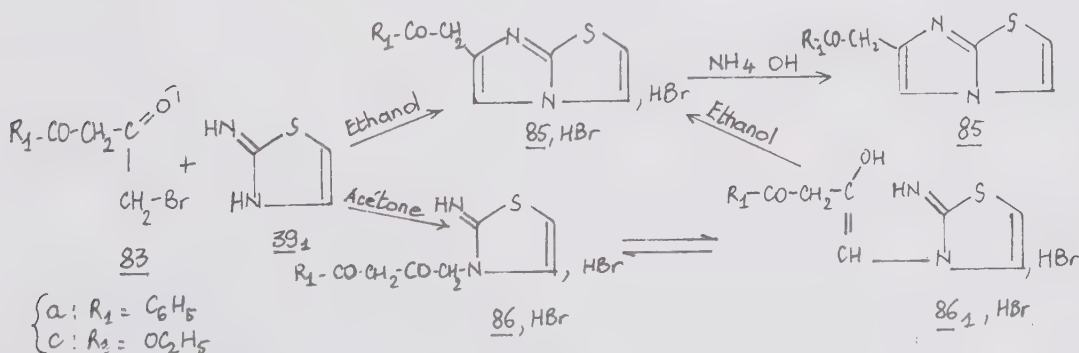
thiazoliny-3)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (86c, HBr), alors que l' ω bromobenzoylacétone donne naissance au bromhydrate de benzoylméthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (85a, HBr).

Par chauffage de (86c, HBr) dans l'éthanol à reflux on isole le bromhydrate d'[imidazo(2,1-b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (85c, HBr).

D'une façon analogue à ce qui a été réalisé en partant des dérivés α halogénés (78) (cf. 1.2.2.1.), il est possible de parvenir directement aux composés (85, HBr) en condensant l'amino-2 thiazole (39) avec l' ω bromobenzoylacétone (83a) ou l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) dans l'éthanol à reflux.

Par action de l'ammoniaque sur une solution aqueuse des bromhydrates obtenus on libère les bases correspondantes (85a) et (85c). Dans ces deux cas, on ne remarque pas de phénomène de transposition comme nous aurons à le constater plus tard. En effet, par l'analyse spectrale R.M.N., on observe la persistance de deux protons méthyléniques vers 4 ppm, d'une part, et, d'autre part, celle d'un proton imidazolique vers 8 ppm. Il est donc logique d'admettre que l'aromaticité du cycle imidazo (2,1-b) thiazole est conservée et que la substitution en 6 est représentée par une séquence du type $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}_1$ (avec $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ou OC_2H_5).

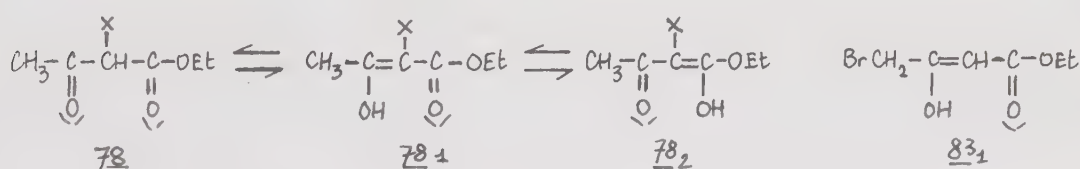
De plus, par acidification au moyen d'acide chlorhydrique d'une solution acétonique d'[imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (85c), on observe la formation lente d'un précipité. Par analyse I.R. et R.M.N. on constate la disparition de la fonction ester. On isole l'acide [imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétique sous forme de chlorhydrate.



Nous devons également noter à ce propos la plus grande réactivité de l'acétylacétate d'éthyle ω halogéné (83c) vis à vis de l'amino-2 thiazole comparativement à celle de son isomère halogéné (78c) (cf. 1.2.

2.2.). La cyclisation possible en une seule étape laisse supposer que les esters α halogénés réagissent sous une forme tautomère énolique. Aussi, nous pouvons écrire les formes (78₁) et (78₂) qui font apparaître un atome d'halogène à caractère vinylique. Or, ce dernier est peu réactionnel ce qui explique les conditions opératoires relativement drastiques lorsque l'on part d'esters acétylacétiques α halogénés (78c) et (78d).

En revanche, l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) avec un atome d'halogène situé sur un carbone en hybridation sp^3 , même si (83) est sous forme énolique (83₁), s'avère plus réactif car cet élément est plus mobile, d'autant plus qu'il s'agit d'un atome de brome.



D'autre part, l'étude de l'équilibre cétone-énolique de ces différents composés β dicarboxylés halogénés réalisée par divers auteurs (18, 28, 34) montre que les α bromo et α chloro acétylacétate d'éthyle existent sous une forme énolique avec un pourcentage relativement faible.

1.4. CONCLUSION.

Nous avons montré que la meilleure méthode pour synthétiser des composés imidazo (2,1-b) thiazoliques substitués en 5 par une fonction carbonylée (cétone ou ester) juxtanucléaire (77) consiste à condenser des β dicétones ou des esters β cétoniques α halogénés, éventuellement formés in situ (78), avec l'amino-2 thiazole.

Au cours de la bromation directe des β dicétones et de l'acétylacétate d'éthyle, nous avons constaté des phénomènes de transposition, déjà signalés dans la littérature, conduisant à des composés dicarboxylés ω halogénés (83). Ceux-ci condensés avec l'amino-2 thiazole conduisent à des imidazo (2,1-b) thiazoles substitués par une chaîne carbonylée extranucléaire en 6 du noyau imidazole (85), dans une position, a priori, intéressante du point de vue pharmacodynamique, lequel avait motivé nos recherches.

C H A P I T R E S E C O N D

SYNTHESES DE DIHYDRO-2,3 IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES
A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE IMIDAZOLE
A PARTIR DE L'AMINO-2 THIAZOLINE.

Il était logique d'appliquer à l'amino-2 thiazoline (40) le principe des réactions que nous avons décrites dans le premier chapitre à propos de l'amino-2 thiazole (39). En effet, le caractère non aromatique du cycle thiazoline devrait, a priori, favoriser la forme tautomère imino-2 thiazolidine (40₁) sous laquelle l'amino-2 thiazoline doit réagir dans le type de condensation que nous nous proposons de réaliser.

Le plan d'étude sera analogue à celui que nous avons précédemment utilisé à propos de l'amino-2 thiazole. Nous envisagerons donc tout d'abord la possibilité d'une cyclisation déshydratante entre le carbonyle amidique, d'une part, et les hydrogènes portés par un méthylène activé par la présence d'un carbonyle cétonique ou estérique en α , d'autre part. Puis nous étudierons l'action de β dicétones et d'esters β cétoniques halogénés sur l'amino-2 thiazoline.

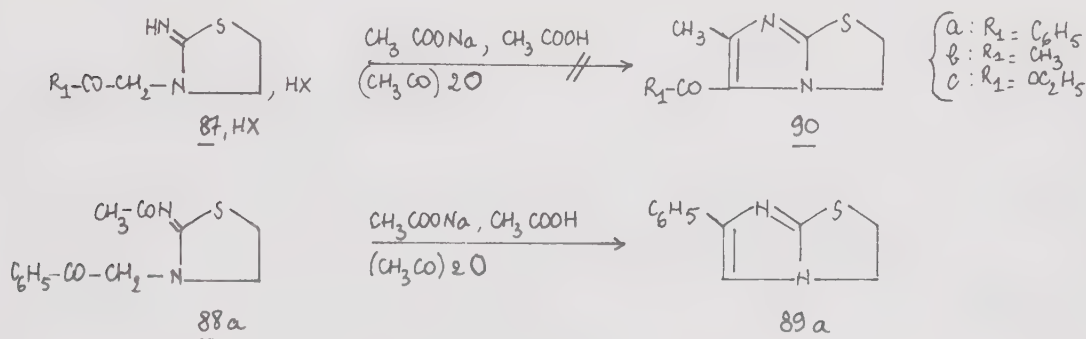
2.1. CYCLISATION DESHYDRATANTE.2.1.1. PREPARATION D'IMINO-2 THIAZOLIDINES SUBSTITUEES EN 3.

Selon un protocole analogue à celui mis en oeuvre dans le chapitre 1, c'est à dire à température ambiante dans l'acétone, l'amino-2 thiazoline (40) et les composés carbonylés α halogénés choisis (bromure

substitués en 3 (cf. 1.1.2.1.). Ainsi, nous avons obtenu la benzoylméthyl-3 acétimido-2 thiazolidine (88a) également synthétisée par RAEYMAEKERS et coll. (166).

En revanche, l'imino-2 thiazolidinyl-3 acétate d'éthyle sous forme de bromhydrate se cyclise en dérivé pseudolactamique (89c).

L'action du mélange déshydratant et acétylant sur les sels d'imino-2 thiazolidines (87,HX) ou sur l'acétimido-2 benzoylméthyl-3 thiazolidine (88a) n'ont pas permis de parvenir aux composés imidazo (2,1-b) thiazoliques espérés. On obtient le plus souvent des huiles fortement colorées et visqueuses d'où nous n'avons pu isoler de principe chimiquement défini à l'exception du phényl-6 dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazole (89a).



Nous avons donc préféré abandonner ces méthodes synthétiques de déshydratation cyclisante et nous nous sommes tourné vers l'utilisation de composés β dicarbonylés halogénés (78) et (83).

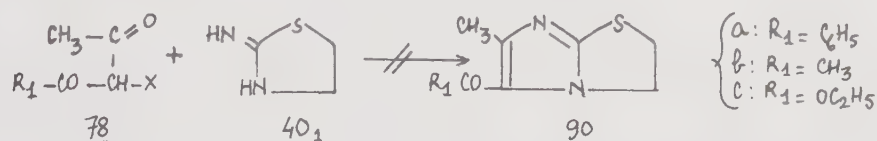
2.2. ACTION DES COMPOSES β DICARBONYLES HALOGENES.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que la bromation de certaines dicétones et de l'acétylacétate d'éthyle conduisait, selon le protocole opératoire retenu, à des composés α halogénés (78) et ω halogénés (83). Nous envisagerons donc successivement l'action de ces deux types de dérivés sur l'amino-2 thiazoline.

2.2.1. DERIVES α HALOGENES (78)

La réactivité des composés de type (78) vis à vis de l'amino-2 thiazoline s'est avérée plus faible que celle observée lors des condensations précédentes avec l'amino-2 thiazole (cf. 1.2.2.). En effet, à

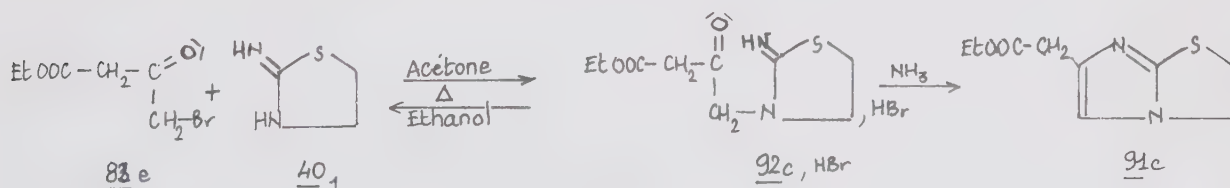
température ambiante dans l'acétone ou à reflux dans l'éthanol, on récupère principalement l'amino-2 thiazoline (40) sous forme de sel (bromhydrate ou chlorhydrate). Toutefois, après extraction au moyen d'éther de pétrole ou d'hexane on peut isoler des eaux mères, des composés dont les constantes analytiques et physicochimiques ne correspondent pas aux composés de type (90) attendus.



2.2.2. DERIVES ω HALOGENES (83)

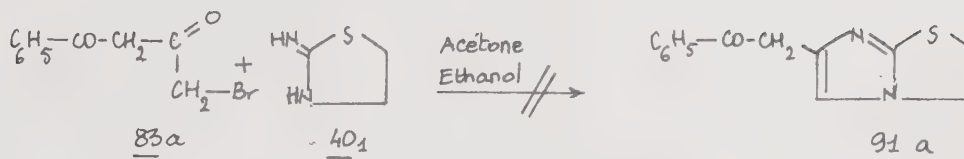
Nous avons vu dans le chapitre précédent que la condensation des composés de type (83) avec l'amino-2 thiazole est relativement plus aisée que celle des isomères (78). Nous pensions observer dans le cas présent une similitude de réactivité vis à vis de l'amino-2 thiazoline.

Ainsi, l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) dans l'acétone à température ambiante, réagit avec l'amino-2 thiazoline pour donner naissance au bromhydrate d'(imino-2 thiazolidinyl-3)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (92c, HBr). Ce dernier, par chauffage dans l'éthanol à reflux, se décompose en régénérant le bromhydrate d'amino-2 thiazoline (40, HBr). En revanche, par action de l'ammoniaque on peut libérer le [dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (91c) résultant d'une cyclisation de (92c, HBr) en milieu alcalin.



Par contre, la bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 ne réagit pas avec l'amino-2 thiazoline, quelles que soient les conditions opératoires (acétone à température ambiante ou éthanol à reflux), puisque l'on

recupère le bromhydrate d' amino-2 thiazoline.



2.3. CONCLUSION.

Nous constatons donc que la réactivité de l' amino-2 thiazoline semble plus faible que celle de l' amino-2 thiazole. Ces résultats en apparence surprenants s'expliquent sans peine si l'on admet que les condensations et les cyclisations subséquentes seraient en réalité faciles, mais que les produits formés à caractère non aromatique doivent sans doute être instables dans les conditions opératoires utilisées, contrairement aux imidazo (2,1-b) thiazoles eux-mêmes. Une preuve est apportée à cette hypothèse si l'on considère le cas du bromhydrate d' (imino-2 thiazolidinyl-3)-4 oxo-3 butanoate d' éthyle qui par chauffage redonne le bromhydrate d' amino-2 thiazoline.

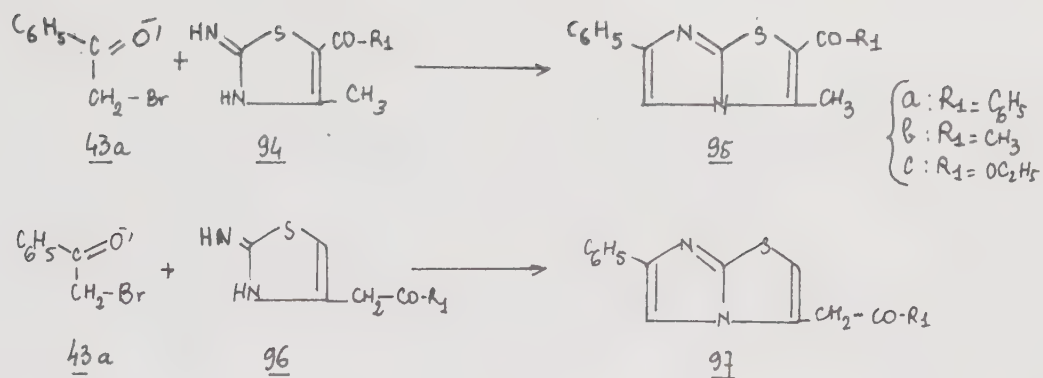
Les conditions opératoires utilisées ne sont certainement pas les meilleures, mais il serait intéressant dans un travail ultérieur de reprendre l'étude de ces condensations avec l' amino-2 thiazoline afin d'en fixer les modalités pour parvenir aux composés imidazothiazoliques recherchés et de déterminer la structure des sous-produits dont nous avons observé la formation.

C H A P I T R E T R O I S I E M E

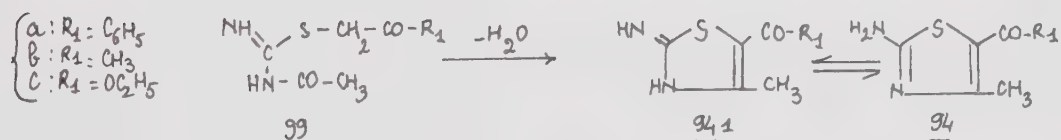
SYNTHESES D'IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE THIAZOLE, A PARTIR D'AMINO-2 THIAZOLES SUBSTITUES.

3.1. INTRODUCTION.

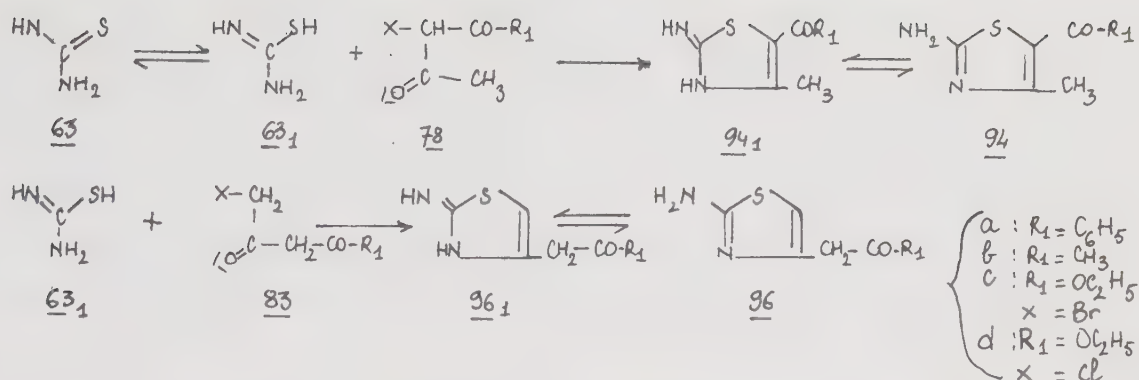
Nous venons d'étudier dans les deux chapitres précédents l'obtention de composés imidazo (2,1-b) thiazoliques à chaînes latérales carbonylées situées sur le cycle imidazole par condensation d'amino-2 thiazole ou d'amino-2 thiazoline avec des β dicétones ou des esters β cétoniques halogénés. Nous avons voulu logiquement, pour compléter ce travail, synthétiser des dérivés imidazo (2,1-b) thiazoliques substitués par une chaîne latérale carbonylée sur le cycle thiazole. De plus, il nous a paru intéressant d'obtenir des composés possédant simultanément un reste phényle en 6. En effet, nous avons vu, au cours de l'approche des relations structures activités, qu'un tel substituant confère aux molécules qui le possède des propriétés pharmacologiques importantes et tout particulièrement une action anthelminthique. C'est pourquoi nous nous proposons de synthétiser, dans un premier temps, des amino-2 thiazoles substitués par une chaîne carbonylée (94), (96) afin de les opposer, dans une seconde étape, à des cétones halogénées et tout particulièrement au bromure de phénacyle (43a) selon les schémas réactionnels suivants :



Afin de parvenir aux composés de type (95) et (97), il faut donc synthétiser au préalable des amino-2 thiazoles substitués de type (94) et (96). Ceux-ci peuvent être préparés selon deux procédés. En effet, si l'on parvient à utiliser la méthode de cyclisation déshydratante décrite à propos de l'amino-2 thiazole (39), il est logique d'admettre que la cyclisation de dérivés de type (99) puisse conduire aux amino-2 thiazoles recherchés (94) selon les réactions suivantes :



Si l'on oppose à la thiourée (63) les composés β dicarbonylés halogénés (78) et (83) synthétisés comme il a été dit précédemment (cf. 1. 2.1. et 1.3.1.), on doit parvenir directement aux amino-2 thiazoles (94) et (96). D'ailleurs plusieurs auteurs ont déjà étudié la condensation de l'acétylacétate d'éthyle α et ω halogéné et celle de la pentanedione α halogénée avec la thiourée et ont, de ce fait, obtenu des amino-2 thiazoles de type (94) et (96), tel l'amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiazole (94c) (20, 72, 127, 216), l'amino-2 acétyl-5 méthyl-4 thiazole (94b) (14, 114, 115, 198) et l'(amino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c) (76, 128, 197). Aussi, nous avons complété ce travail en étudiant, non seulement la condensation des composés dicarbonylés précités (78b, 78c, 78d, 83c), mais encore celle des bromobenzoylacétones (78a) et (83a) sur la thiourée selon les schémas réactionnels suivants :

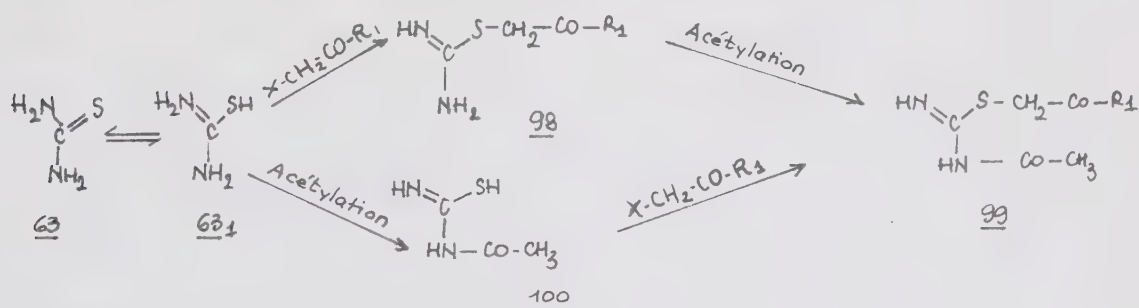


3.2. PREPARATION DE COMPOSES DE TYPE (94).

3.2.1. PREMIER PROCEDE.

Le rapprochement structural entre la thiourée (63) et l'éthylénethiourée (38) nous a incité à reprendre le mode de cyclisation déshydratante proposé par MAZUR et coll. (140) que nous avons déjà appliqué à l'amino-2 thiazole (cf. 1.1.3.).

Afin de synthétiser les composés de type (99), il est, a priori, possible d'utiliser deux modes opératoires selon l'ordre des réactions : acétylation de (98) ou action d'un composé carbonyle α halogéné (43) sur l'acétylthiourée (100).



3.2.1.1. Première méthode.

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé pour l'amino-2 thiazole (39) (cf. 1.1.1.). En effet, dans des conditions opératoires douces, on obtient le composé (98) de simple condensation au niveau du groupement thiol de la thiourée et de l'halogène du composé carbonyle α

halogéné (43). En revanche, si les conditions sont plus drastiques, on obtient des amino-2 thiazoles substitués en 4, sans chaîne carbonylée, décrits dans la littérature : amino-2 phényl-4 thiazole (101a) (60, 62bis, 106, 201), amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) (26, 70, 79, 179, 2) et pseudothiohydantoïne (3, 56, 61, 86, 132). Ces derniers présentent cependant un intérêt car leur condensation avec des composés β dicarbonylés halogénés (78) et (83) ont parfois conduit à des imidazo (2,1-b) thiazoles substitués par une chaîne cétonique ou estérique sur le cycle imidazole et également en 3 du cycle thiazole par un reste alkyle. (cf. Chapitre 4).

3.2.1.1.1. Obtention des composés de type (98).

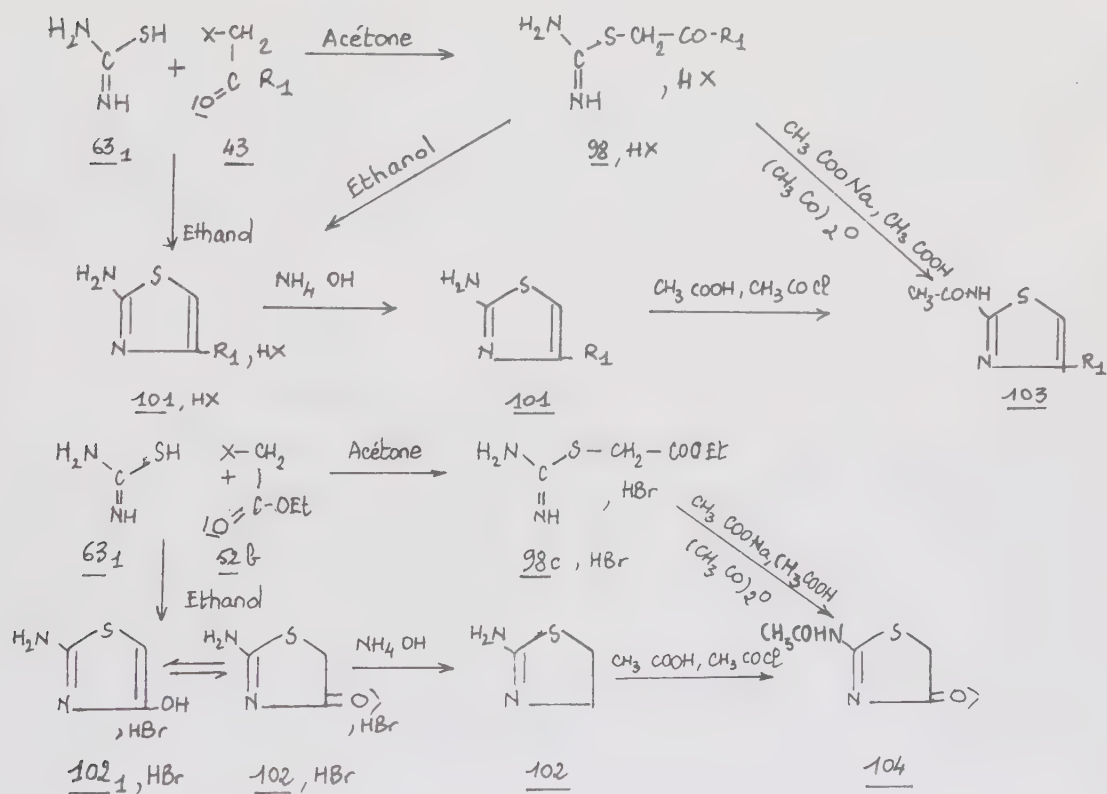
Par action de l' ω bromoacétophénone (43a), de la bromo ou de la chloropropanone (43b) ou (43c) et du bromacétate d'éthyle (52b) sur la thiourée (63) réactive sous sa forme tautomère isothiourée (63₁), dans l'acétone à température ambiante, on parvient avec de bons rendements (70-85%) aux sels correspondants de S-phénacylthiourée (98a, HBr) (185), de S-acétylméthylthiourée (98b), HX) et de S-éthoxycarbonylméthylthiourée (98c, HBr).

Alors que, par action de l'ammoniaque en milieu aqueux, il était possible d'obtenir les bases correspondantes aux halogénures d'acylméthyl imino thiazole (75, HX) (cf. 1.1.1.), il n'en est plus de même dans le cas présent et on observe la formation de dérivés thiazoliques. Ainsi, on isole respectivement l'amino-2 phényl-4 thiazole (101a), l'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) et l'amino-2 hydroxy-4 thiazole ou pseudo thiohydantoïne (102). Par ailleurs, on arrive directement à ces aminothiazoles substitués sous forme de sels par chauffage dans l'éthanol à reflux des composés de type (98, HX). Enfin, par chauffage dans l'éthanol à reflux de la thiourée (63) et de bromure de phénacyle (43a) (12, 201), de la bromo- ou de la chloroacétone (43b) ou (43c) (79) et de bromoacétate d'éthyle (52b) (3), suivi de l'action de l'ammoniaque, on obtient également les dérivés aminothiazoliques (101) et (102).

3.2.1.1.2. Action du mélange acylant et déshydratant.

Nous avons soumis les composés de type (98) à l'action d'acétate de sodium et d'acide acétique en présence d'anhydride acétique afin de réaliser en une seule opération l'acétylation sur l'un des azotes

du reste thiouréyle et la déshydratation en composés aminothiazoliques (94). Or, nous avons isolé des dérivés thiazoliques acétylaminés en 2 et substitués en 4 : 1'acétamido-2 phényl-4 thiazole (103a), 1'acétamido-2 méthyl-4 thiazole (103b) et 1'acétamido-2 hydroxy-4 thiazole ou N-acétyl pseudo thiohydantoïne (104). Ces mêmes thiazoles acétylés sont obtenus depuis les amino-2 thiazoles correspondants (101a), (101b) et (102) par action d'un mélange de chlorure d'acétyle et d'acide acétique selon BAER et LOCKWOOD (13) ou toute autre méthode d'acétylation (11, 60, 152, 170, 201, 203).



Contrairement à notre attente, la cyclisation déshydratante des composés thiazoliques (98) n'a pu être réalisée. Ceci est dû, sans doute, à la présence de la fonction amine primaire libre, inexistante dans le cas des composés thiazoliques étudiés précédemment (cf. 1.1.1.).

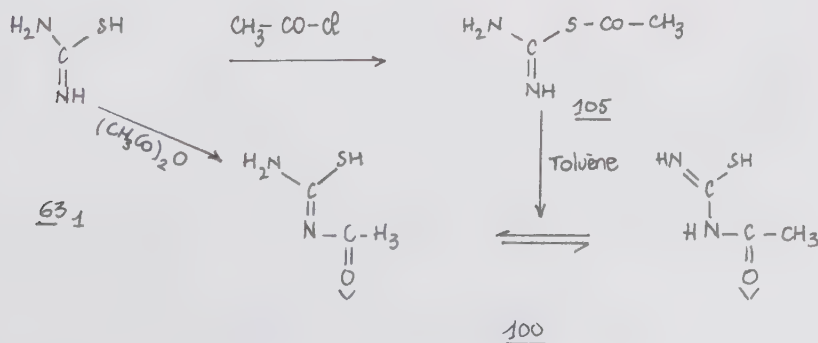
Nous avons remarqué que par simple chauffage dans l'éthanol à reflux les dérivés de type (98), existant sous forme de sels, se cyclisent aisément en amino-2 thiazole substitué en 4 par interaction entre le carbonyle cétonique ou le groupe éthoxy de l'ester avec le reste NH_2 libre (101) et (102). Il semble donc que, dans les conditions opératoires requises afin de réaliser ce type de cyclisation, la formation d'amino-2 thiazoles (101) et (102) soit pratiquement instantanée et, partant, la présence du mélange acylant intervient seulement pour conduire aux dérivés acétylés sur l'amine que nous avons isolés (103) et (104).

Par ailleurs, nous avons essayé de préparer les composés de type (99) par acétylation au moyen d'anhydride acétique, de chlorure d'acétyle ou d'acide acétique, sans plus de succès ; dans la plupart des cas, il se forme les acétamido-2 thiazoles déjà rencontrés (103) et (104). C'est pourquoi, nous nous sommes proposé d'inverser l'ordre des opérations et, pour ce faire, condenser la N-acétylthiourée (100) avec les composés carbonyles α halogénés (43) et (52).

3.2.1.2. Seconde méthode.

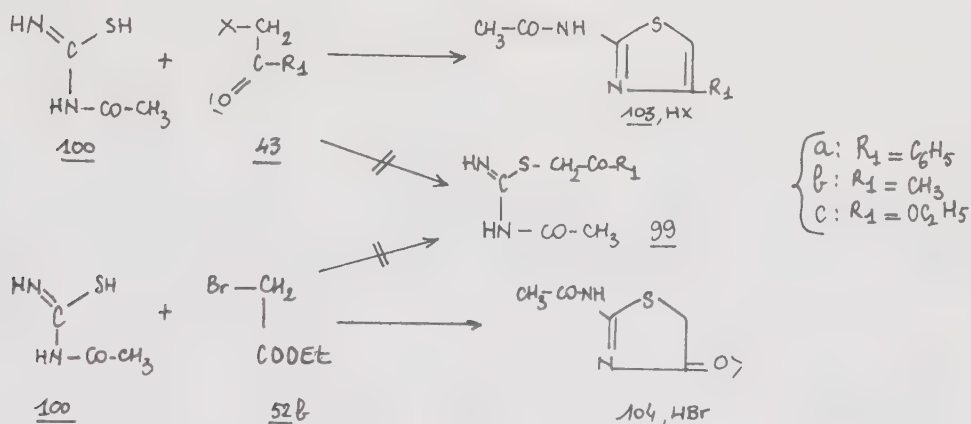
3.2.1.2.1. Acétylation de la thiourée.

L'action du chlorure d'acétyle conduit préférentiellement à la S-acétylthiourée (105) selon MORE et CROSSLEY (148) qui proposent de chauffer le dérivé obtenu (105) dans le toluène à reflux afin de transposer le reste acétyle sur l'azote. Nous avons préféré traiter la thiourée (63) par un excès d'anhydride acétique au bain marie bouillant ou selon un protocole décrit par DIXON et TAYLOR (61) afin d'obtenir directement la N-acétylthiourée (100) avec des rendements acceptables (60-70%).



3.2.1.2.2. Condensation de la N-acétylthiourée avec les composés carbonylés α halogénés.

Dans l'acétone à température ambiante, la N-acétylthiourée (100) se condense avec le bromure de phénacyle (43a), la bromo- ou chloro acétone (43b) ou (43c) et le bromacétate d'éthyle (52b) avec formation des halogénures correspondant aux acétamido-2 thiazoles substitués en 4 (103a), (103b) et (104).



Il n'est donc pas possible par cette méthode de parvenir aux composés (99) désirés. C'est pourquoi, nous avons entrepris de faire agir les β dicétones et les esters β cétoniques halogénés (78) sur la thiourée (63) selon un protocole opératoire analogue à celui utilisé précédemment à partir de l'amino-2 thiazole et de l'amino-2 thiazoline (cf. 1.2.2. et 2.2.1.).

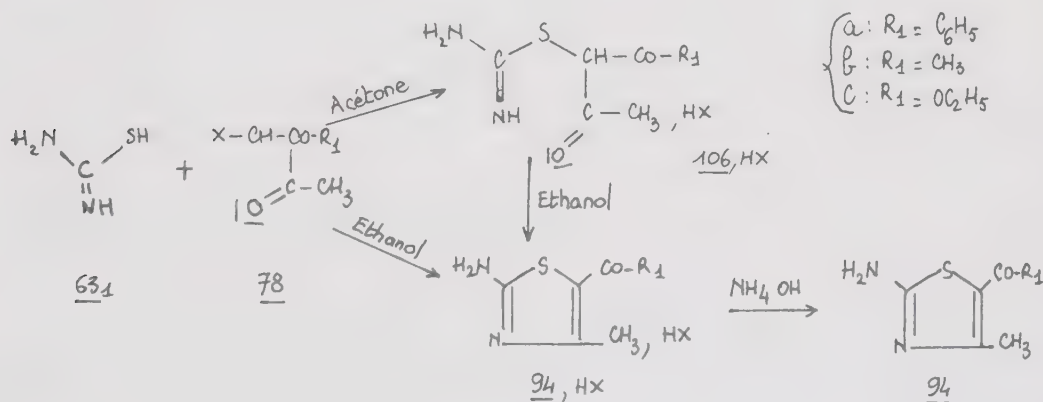
3.2.2. SECOND PROCEDE.

Nous avons étudié dans le premier chapitre les conditions d'obtention des β dicétones et de l'acétylacétate d'éthyle halogéné en α des deux carbonyles (78) (cf. 1.2.1.). Nous nous proposons d'opposer ces composés de type (78) à la thiourée (63) afin de parvenir aux acyl-5 méthyl-3 amino-2 thiazoles (94a) et (94b) et à l'éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 amino-2 thiazole (94c). D'ailleurs, la plupart des ces aminothiazoles substitués ont été synthétisés selon des procédés analogues à celui que nous utilisons (14, 20, 62, 66, 115, 127, 198).

Ainsi, à température ambiante dans l'acétone, la bromo-2

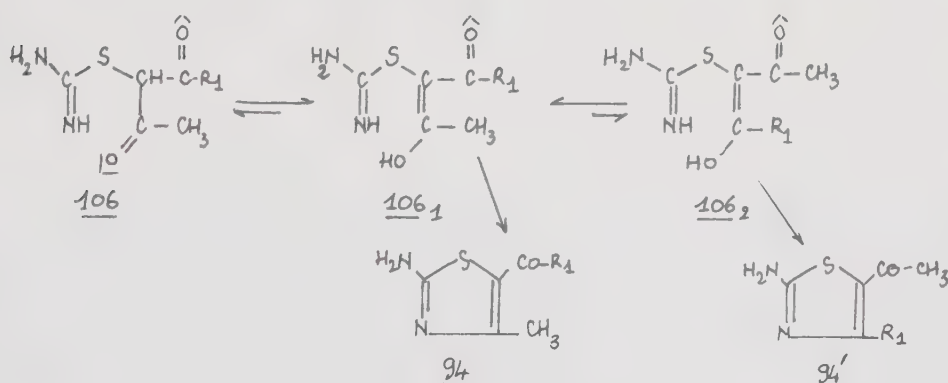
phényl-1 butanedione-1,3 (78a), la bromo-3 pentanedione-2,4 (78b), le bromo-2 ou le chloro-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (78c) ou (78d) se condensent avec la thiourée (63) sous sa forme isothiourée (63₁) pour donner naissance aux halogénures de S-thiouréyl-2 phényl-1 butanedione-1,3 (106a, HBr), de S-thiouréyl-3 pentanedione-2,4 (106b, HBr) et de S-thiouréyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (106c, HX). Ceux-ci sont alors cyclisés en halogénures correspondant aux amino-2 thiazoles substitués (94, HX) par chauffage dans l'éthanol à reflux. Afin de libérer les bases correspondantes (94a), (94b) et (94c) on neutralise une suspension aqueuse des sels précédents par l'ammoniaque.

Il est possible de parvenir directement aux halogénures d'amino-2 benzoyl-5 méthyl-4 thiazole (94a), d'amino-2 acétyl-5 méthyl-4 thiazole (94b) et d'amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiazole (94c) en condensant la thiourée (63) avec ces mêmes composés halogénés (78) dans l'éthanol à reflux (14, 20, 127).



Si nous écrivons les différentes formes tautomères énoliques des composés de simple condensation (106) avec la thiourée, nous voyons qu'il en existe deux particulièrement réactives (106₁) et (106₂). L'expérience montre que la forme (106₁) est la plus réactive puisque l'on parvient, après cyclisation, à (94). Il était possible d'envisager les deux modes de cyclisation avec formation, soit d'amino-2 thiazole méthylé en 4 de type (94), soit acétylé en -5 de type (94'). Or, nous avons vu dans le premier chapitre (cf. 1.2.2.) que le carbonyle le plus réactif était celui situé en α du reste méthyle des composés (78). De même, ici, l'interprétation des spectres R.M.N. du proton permet de conclure, non seulement que les esters α halogénés (78c) et (78d) réagissent par leur fonction

cétonique en accord avec les résultats donnés par la littérature puisque l'on obtient des aminothiazoles à chaîne ester mais que, dans le cas de la bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 (78a), la cyclisation en composé (94a) faisait intervenir le carbonyle en α du reste méthyle. Evidemment l'action de la bromo-3 pentanedione-2,4 n'est pas ambiguë puisque la molécule est symétrique. Nous pouvons donc confirmer la même spécificité d'attaque lorsque nous condensons les composés de type (78) avec la thiourée (63).



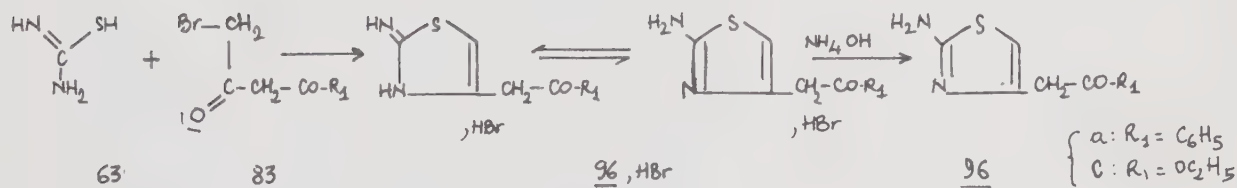
3.3. OBTENTION DES COMPOSES DE TYPE (96).

Nous avons vu dans le premier chapitre que l'action directe du brome sur la benzoylacétone (82a) et l'acétylacétate d'éthyle (82c) donnait préférentiellement le dérivé halogéné substitué en position ω (83a) et (83c) (cf. 1.3.1.). Il était donc intéressant d'étudier la condensation de ces composés et tout particulièrement de la bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 (83a) et de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c), dans des conditions opératoires analogues à celles précédemment utilisées (cf. 3.2.2.).

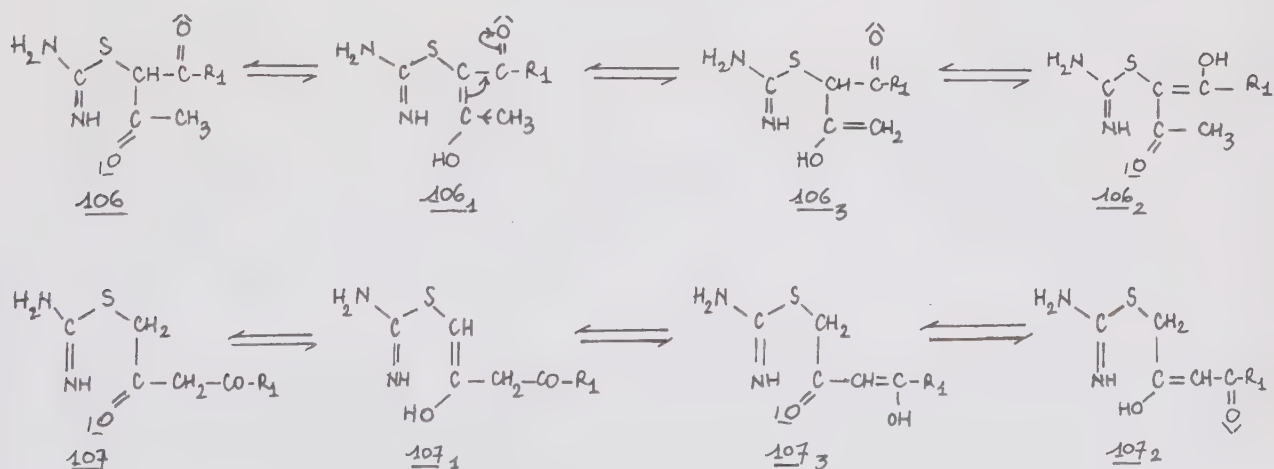
Le protocole opératoire est identique à celui que nous avons couramment utilisé. Lorsque l'on oppose à la thiourée (63) un des deux composés halogénés (83) dans l'acétone à température ambiante, on obtient directement le bromhydrate d'amino-2 benzoylméthyl-4 thiazole (96a, HBr) et d'amino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c, HBr). Par action de l'ammoniaque sur une suspension aqueuse des sels précédents on isole les composés thiazoliques à l'état de bases (96a) et (96b) dont plusieurs

procédés de synthèse ont été décrits (76, 127, 169, 197).

Nous voyons qu'en une seule étape, dans l'acétone à température ambiante, nous obtenons le composé amino-2 thiazolique (96).



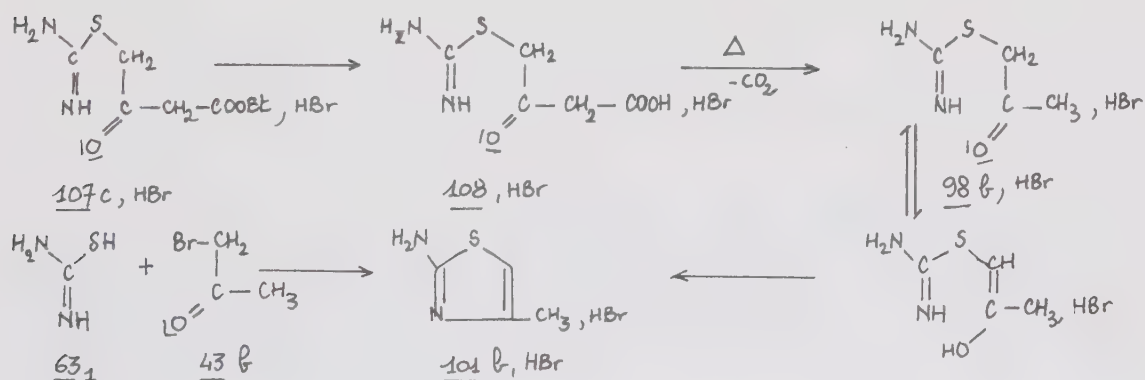
Il peut paraître quelque peu surprenant que la réactivité des composés (78) et (83) soit différente, mais l'écriture sous formes énoliques du produit de simple addition au niveau du groupement thiol (107) isomère de (106) que nous avons pu isoler à partir des composés α halogénés (78) (cf. 3.2.2.) permet de comprendre la facilité plus ou moins grande de cyclisation. Nous voyons, en effet, que les formes énoliques les plus réactionnelles de (106) et de (107) comportent, en accord avec les résultats expérimentaux, une double liaison en α, β de l'atome de soufre et un groupement hydroxyle sur le carbone en β : (106₁) et (107₁).



Au cours de la condensation des composés de type (83) sur la thiourée (63), la forme tautomère (107₁) présente un groupement carbonyle CO-R₁ qui ne peut intervenir par effet mésomère pour stabiliser la charge

positive sur le carbone en β du soufre, contrairement à ce qui se produit dans la forme (106,) malgré la présence d'un reste méthyle. La cyclisation de (107) en (96) se fait donc plus facilement que celle de (106) en (94).

Dans l'éthanol à reflux, l'action de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83b) sur la thiourée (63) conduit au bromhydrate d'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b,HBr). Cette réaction quelque peu surprenante résulte, sans doute, de l'hydrolyse de la fonction ester de (107) intermédiaire en milieu acide (due à la présence d'acide bromhydrique inévitablement formé au cours de la condensation). Il se formerait un acide β cétonique (108,HBr) qui se décarboxylerait par chauffage et donnerait naissance au bromhydrate de S-acétylméthylthiourée (98b,HBr). Ce dernier se cycliserait aisément en bromhydrate de méthyl-4 amino-2 thiazole (101b, HBr). Ce type de réaction n'est pas sans rappeler celle que nous avons observée au cours de la synthèse de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle qui peut donner naissance, parfois, à la bromoacétone (cf. 1.3.1.). Par ailleurs, nous avons vu précédemment que (101b,HBr) pouvait être obtenu à partir de la thiourée lorsque celle-ci est soumise à l'action de la bromoacétone (43b) dans l'éthanol à reflux.



3.4. ACTION DU BROMURE DE PHENACYLE SUR LES COMPOSES DE TYPE (94) ET (96)

Comme nous l'avons signalé dans l'introduction de ce chapitre, l'intérêt des amino-2 thiazoles déjà substitués par une chaîne latérale carbonylée (94) et (96) réside dans la possibilité de les condenser avec une cétone halogénée, tel le bromure de phénacyle (43a), afin de préparer des dérivés imidazo (2,1-b) thiazoliques substitués en 6 par un reste phényle de type (95) et (97).

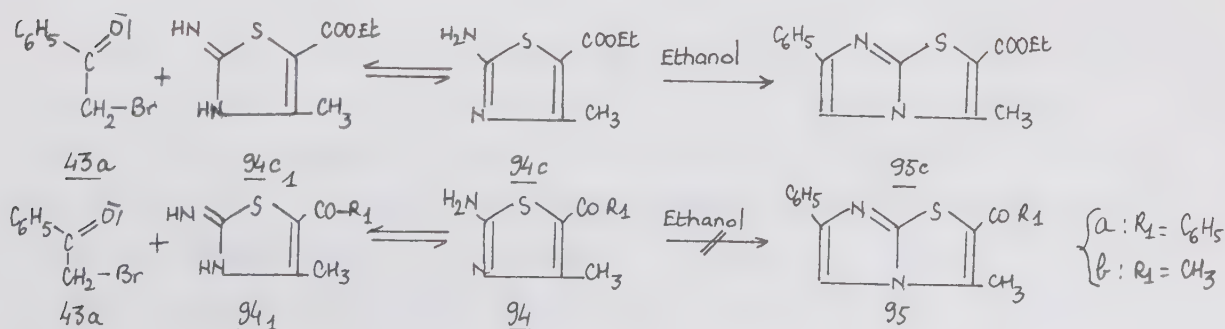
Nous avons pu constater une différence de comportement vis-à-vis du bromure de phénacyle (43a), non seulement en fonction du type de la chaîne latérale (94) ou (96), mais encore en fonction de la nature des substituants R_1 . Il apparaît, d'après les premiers essais, que les meilleurs rendements sont obtenus lorsque R_1 est un reste éthoxy et que l' amino-2 thiazole est du type (96). Dans le cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle (94a), (94b), (96a), aucune condensation n'a pu être observée jusqu'à maintenant dans les conditions opératoires utilisées.

3.4.1. FORMATION DE COMPOSES DE TYPE (95).

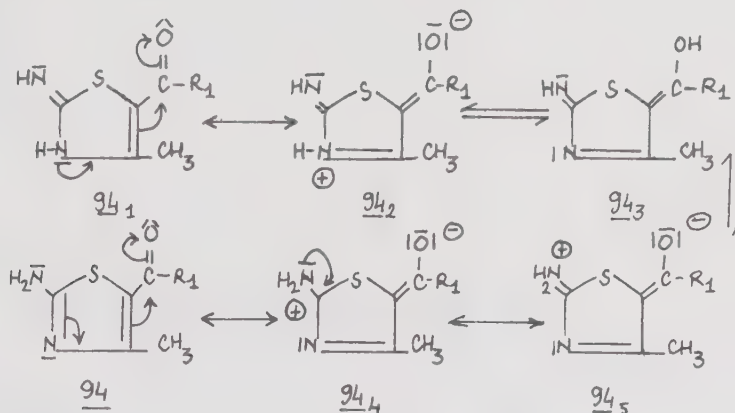
Par action dans l'acétone à température ambiante de l' amino-2 benzoyl-5 méthyl-4 thiazole (94a), de l' acétyl-5 amino-2 méthyl-4 thiazole (94b) et de l' amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiazole (94c) sur l' ω bromoacétophénone (43a), on obtient seulement les bromhydrates correspondants des amino-2 thiazoles (94,HBr).

A chaud dans l'éthanol à reflux seul l' éthoxycarbonyl-5, méthyl-4 amino-2 thiazole (94c) se condense avec l' ω bromoacétophénone (43a) pour donner directement l' éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (95c) que l' on isole par extraction au moyen d' hexane ou d' éther de pétrole bouillants après concentration de la phase alcoolique. (95c) a été obtenu dans des conditions identiques par PYL et coll. (165) comme intermédiaire de synthèse. Selon un protocole analogue appliqué à (94a) et (94b), on récupère (94a,HBr), (94b,HBr) et le bromure de phénacyle (43a).

On peut supposer que, dans le cas de (94a) et (94b), la non condensation avec le bromure de phénacyle résulte de la difficulté d'obtenir ces composés amino-2 thiazoliques (94) sous la forme imino-2 thiazolinique (94₁) indispensable afin de réaliser la condensation en imidazo (2,1-b) thiazoles (95).



La présence en 5 de groupements conjugués à l'hétérocycle thiazolique doit davantage stabiliser la forme amino-2 thiazole (94) malgré la présence d'un méthyle en 4. Nous proposons le mécanisme suivant afin d'illustrer ce point de vue en accord avec les données expérimentales.



Si l'on considère la forme tautomère imino-2 thiazoline (94₁), la conjugaison avec le carbonyle de la chaîne en 5 conduirait à une forme mésomère (94₂), faisant apparaître une charge positive sur l'azote en 3. Celle-ci diminue considérablement la réactivité vis à vis du bromure de phénacyle puisque le départ de l'halogène fait apparaître un carbocation de type $\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5$. (94₂) peut également s'écrire sous une forme tautomère non chargée (94₃) qui ne possède plus d'hydrogène mobile sur l'azote en 3.

En appliquant un raisonnement analogue à la forme amino-2 thiazole (94), on devrait obtenir successivement (94₄) puis (94₅) qui donne également (94₃).

Par conséquent, tout reste R_1 stabilisant l'apparition d'une charge négative sur l'oxygène du carbonyle devrait donc défavoriser la réactivité de l'amino-2 thiazole vis à vis du bromure de phénacyle (43a) en déstabilisant la forme tautomère (94₁), la plus réactionnelle, puisque seule à posséder un groupe NH en 3 du cycle non chargé positivement. C'est ce qui se produit lorsque R_1 est donneur d'électron, tel un reste méthyle par effet inductif ou un noyau phényle par effet mésomère, stabilisant la charge négative du carbonyle cétonique. En revanche, si R_1 est un reste éthoxy, attracteur d'électrons, il se produit une diminution

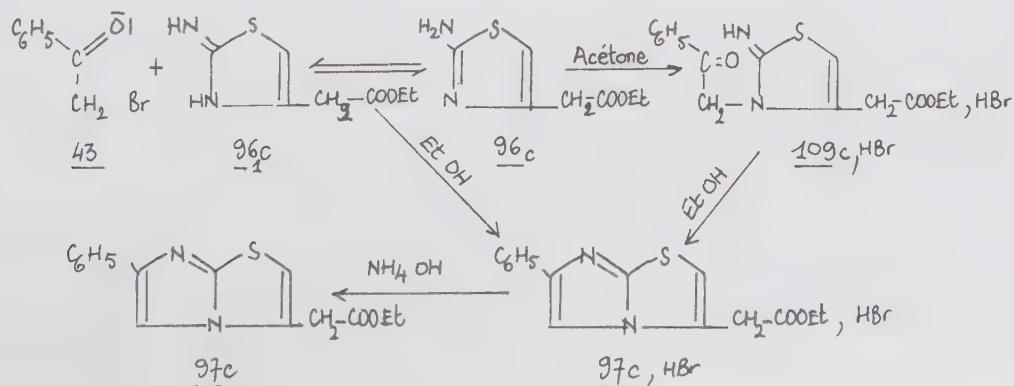
de la charge négative du carbonyle estérique et la forme tautomère (94₁) devrait partiellement être favorisée aux dépends de (94₃).

Expérimentalement, on constate que 1' amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiazole opposé au bromure de phénacyle conduit bien à 1' imidazo (2,1-b) thiazole attendu. Toutefois, dans les conditions opératoires utilisées (chauffage dans 1' éthanol à reflux pendant deux heures), les rendements observés sont relativement faibles (20-25%), ce qui laisse présumer une faible participation de la forme tautomère (94₁) réactionnelle. Si 1' on augmente le temps de contact (30 heures et plus), les rendements s'élèvent jusqu'à 90% selon PYL et coll. (165).

3.4.2. FORMATION DE COMPOSES DE TYPE (97).

Si 1' on considère comme probable le mécanisme proposé dans le paragraphe précédent (3.4.1.), on devrait avoir une plus grande réactivité des composés de type (96) vis à vis du bromure de phénacyle, puisque le carbonyle de la chaîne latérale en 4 n'est plus juxtaconléaire et de ce fait son influence est beaucoup plus faible, sinon nulle, sur la tautomérie amine $\rightleftharpoons$ imine. Il devrait s'en suivre que la forme imino-2 thiazoline (96₁) serait plus favorisée et, partant, la condensation avec le bromure de phénacyle plus aisée.

Ceci est confirmé lorsque 1' on condense, dans 1' acétone à température ambiante, 1' (amino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c) avec 1' ω bromoacétophénone (43a), puisque 1' on isole le bromhydrate de 1' (amino-2 benzoylméthyl-3 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (109, HBr). Il faut donc chauffer dans 1' éthanol à reflux (109, HBr) pour obtenir le bromhydrate de [phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (97c, HBr) dont on peut libérer la base par action de 1' ammoniacque sur une suspension aqueuse du sel.



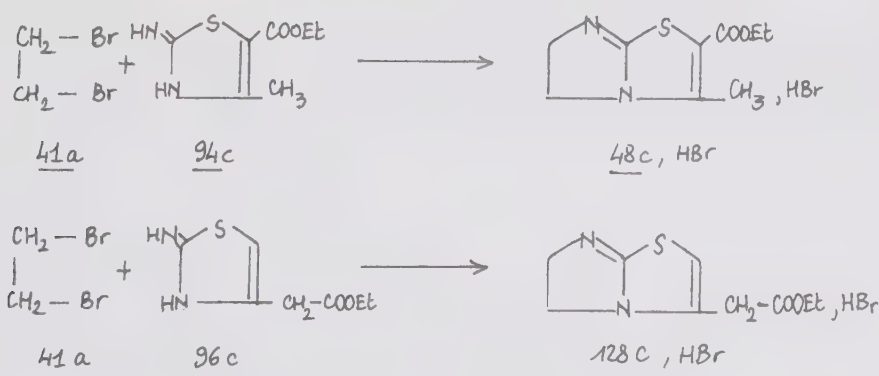
Toutefois, il n'en est pas de même lorsque, dans des conditions opératoires identiques, on oppose l'1-amino-2 benzoylméthyl-4 thiazole (96a) au bromure de phénacyle (43a) puisque l'on n'observe aucune formation de composé imidazo (2,1-b) thiazolique (97a).

Si l'on admet toujours que la cyclisation est empêchée par suite du peu d'importance de la forme tautomère imino-2 thiazolinique (96₁) à l'équilibre, on ne voit pas comment un reste phényle, non conjugué au cycle thiazole, peut avoir une telle influence.

3.5. ACTION DU DIBROMOETHANE.

Il était logique de condenser les amino-2 thiazoles (94) et (96) avec le dibromo-1,2 éthane (41a) afin de parvenir à des dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués par une chaîne carbonylée en 2 ou 3 du cycle thiazole (48) et (128). Nous verrons dans le chapitre 5 d'autres procédés à partir de l'éthylénethiourée (38) pour synthétiser ces mêmes composés (48) et (128).

Seuls l'1-amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiazole (94c) et l'1(amino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c) réagissent avec le dibromo-1,2 éthane (41a) à reflux pour conduire respectivement aux bromhydrates de l'éthoxy carbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c, HBr) et du [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c, HBr).



En revanche, les benzoyl-5 et acétyl-5 méthyl-4 amino-2 thiazoles (94a) et (94b), d'une part, et le benzoylméthyl-4 amino-2

thiazole (96a), d'autre part, n'ont pas conduit aux imidazo (2,1-b) thiazoles correspondants après condensation avec le dibrométhane. Il faut remarquer, par ailleurs, que les rendements obtenus en imidazothiazoles (48c) sont plus faibles que ceux obtenus pour son isomère (128c).

L'échelle de réactivité des amino-2 thiazoles vis à vis du bromure de phénacyle se retrouve donc vis à vis du dibromo-1,2 éthane et ceci vient à l'appui du mécanisme que nous avons proposé pour expliquer les différences de réactivité entre les composés de type (94) et (96) (cf. 3.4.1 et 3.4.2.).

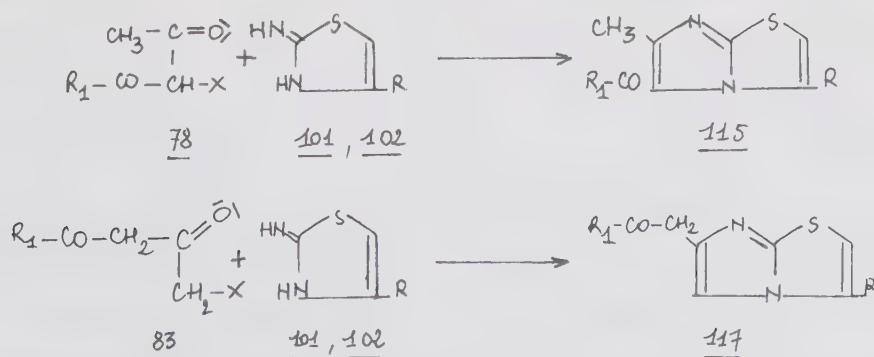
3.6. CONCLUSION.

Nous avons pu, à partir de la thiourée, synthétiser des amino-2 thiazoles substitués par une chaîne latérale cétonique ou estérique. Par contre, la condensation de ces dérivés avec une cétone α halogénée (tel le bromure de phénacyle) ou un composé halogéné vicinal (dibromo-1,2 éthane) n'a pas permis de synthétiser tous les dérivés imidazothiazoliques correspondants. Il est apparu que les substituants qui possèdent un effet attracteur d'électrons en 5 du cycle thiazole défavorisaient la forme tautomère imino-2 thiazoline nécessaire à toute condensation ultérieure. Toutefois, nous avons pu obtenir des imidazo (2,1-b) thiazoles présentant, non seulement une chaîne exocyclique estérique, mais encore un reste phényle en 6. Sans préjuger d'une application éventuelle en thérapeutique de tels produits, mais en fonction des relations structures activités constatées dans la première partie de ce travail, nous pensons que la présence simultanée d'un phényle et d'une chaîne estérique pourrait être le support d'une action pharmacologique intéressante.

C H A P I T R E Q U A T R I E M E

SYNTHÈSES D'IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES SUBSTITUÉS PAR UNE CHAÎNE CARBONYLÉE SUR LE CYCLE IMIDAZOLE A PARTIR D'AMINO-2 THIAZOLES SUBSTITUÉS EN 4.

Dans le chapitre précédent, nous avons relaté la préparation des amino-2 thiazoles substitués en 4 par un reste phényle (101a), méthyle (101b) ou hydroxy (102). Il nous a paru intéressant de condenser ces dérivés avec les β dicétones ou les esters acétylacétiques halogénés afin d'obtenir des imidazo (2,1-b) thiazoles substitués sur le cycle imidazole par les chaînes latérales carbonylées et aussi sur le cycle thiazolique. Nous avons donc envisagé les schémas réactionnels suivants :



Mais auparavant, il nous a paru souhaitable d'étudier la condensation des amino-2 thiazoles substitués en 4 avec le bromure de

phénacyle (43a) et le bromacétate d'éthyle (52b). En effet, nous avons déjà indiqué dans le chapitre précédent que la présence de substituants sur l'amino-2 thiazole modifiait la réactivité de cet hétérocycle. Si l'on introduit notamment certains groupements attracteurs d'électrons conjugués avec le cycle, on constate une forte diminution de la réactivité vis à vis des composés carbonyles α halogénés (cf. 3.4.).

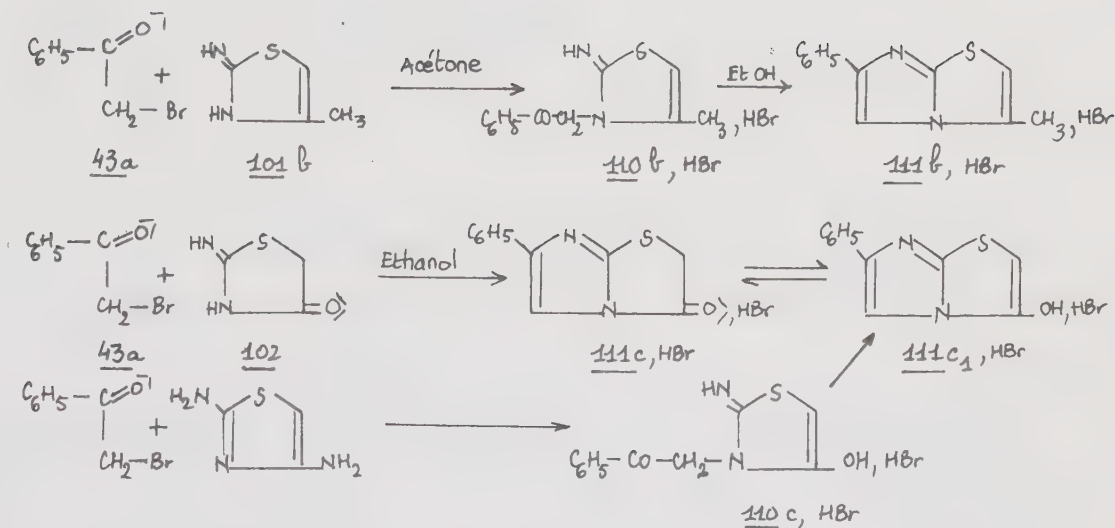
4.1. CONDENSATION AVEC LE BROMURE DE PHENACYLE.

Nous avons condensé l'amino-2 phényl-4 thiazole (101a), l'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) et la pseudo thiohydantoïne (102) avec le bromure de phénacyle (43a) dans l'acétone à température ambiante. Seul l'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) réagit dans ces conditions en donnant l'imino-2 benzoylméthyl-3 méthyl-4 thiazoline (110b) sous forme de bromhydrate. Ce dernier se cyclise en bromhydrate de méthyl-4 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (111b,HBr) par chauffage dans l'éthanol à reflux. Après action de l'ammoniaque on obtient la base (111b).

PENTIMALLI et GUERRA (160) préparent ces composés imidazo-thiazoliques méthylés en 3 et substitués par un reste aromatique en 6 en condensant, dans l'éthanol au bain-marie bouillant, l'amino-2 méthyl-4 thiazole et des méthylaryl cétones halogénées de type (43). Parmi ceux-ci ils isolent directement le méthyl-3 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole qu'ils recristallisent de l'éther de pétrole. Aussi, nous avons opposé, dans l'éthanol à reflux, les amino-2 méthyl-4 et amino-2 phényl-4 thiazoles (101b) et (101a) et la pseudo thiohydantoïne (102) au bromure de phénacyle (43a). Dans ce cas, on isole non seulement le bromhydrate de méthyl-3 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (111b,HBr), mais encore celui de phényl-6 hydroxy-3 imidazo (2,1-b) thiazole en équilibre sans doute avec sa forme tautomère phényl-6 oxo-3 dihydro-2,(3H) imidazo (2,1-b) thiazole (111c, $\rightleftharpoons$ 111c). Ce dernier est obtenu par PYL et coll. (165) à partir du diamino-2,4 thiazole et du bromure de phénacyle (en présence d'eau, d'acétate de sodium). De plus, ces mêmes auteurs ont pu isoler le bromhydrate de benzoylméthyl-3 hydroxy-4 imino-2 thiazole (110c,HBr) au cours de la synthèse de (111c) en utilisant le diamino-2,4 thiazole comme matière première.

L'amino-2 phényl-4 thiazole (101a) ne se condense pas avec le bromure de phénacyle dans ces conditions. Signalons, à ce sujet, que

KOCHERGIN (113) observe le même phénomène.

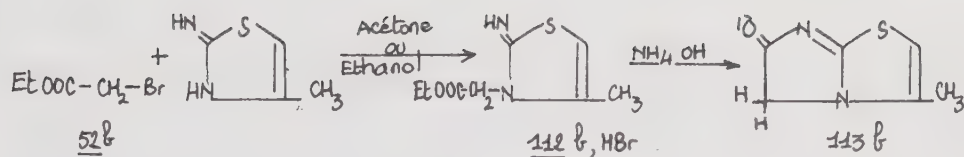


On voit donc que la présence d'un reste méthyle ne modifie pratiquement pas la réactivité du cycle thiazole, contrairement à la présence d'un phényle qui semble, a priori, inhiber la formation d'imino-2 thiazoline, la pseudo thiohydantoïne ayant un comportement intermédiaire.

4.2. CONDENSATION AVEC LE BROMACÉTATE D'ETHYLE.

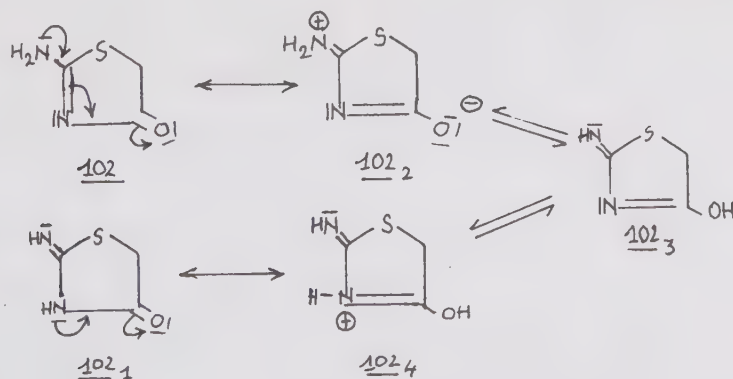
Seul 1' amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) réagit avec le bromacétate d'éthyle (52b), à température ambiante dans l'acétone ou à reflux dans l'éthanol, pour conduire au bromhydrate d'imino-2 éthoxycarbonylméthyl-3 méthyl-4 thiazoline (112, HBr). Ce dernier traité par l'ammoniaque conduit au méthyl-3 dihydro-5 (6H) oxo-6 imidazo (2,1-b) thiazole (113b) selon une réaction que nous avons déjà évoquée à propos du bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c, HBr) (cf. 1.1.1.2.)

Dans des conditions opératoires identiques, 1' amino-2 phényl-4 thiazole (101a) et la pseudo thiohydantoïne (102) ne sont pas réactionnels.



De ces deux séries d'expériences on peut déduire que seul l'2-amino-4-méthyl-5-thiazole (101b) présente une réactivité analogue à celle de l'2-amino-5-thiazole non substitué vis à vis du bromure de phénacyle et du bromacétate d'éthyle.

Si l'on considère les formes mésomères que peut prendre la pseudothiohydantoïne, soit sous forme d'2-amino-4-oxo-5,5-dihydro-4H-thiazole (102), soit sous la forme tautomère imino-2-oxo-4-tétrahydro-(2H),3,(4H),5-thiazole (102₁), on s'aperçoit que (102) et (102₁) peuvent prendre tous deux des formes hydroxylées en 4 ne présentant plus d'hydrogène sur l'azote en 3 et conduisent à une forme tautomère commune (102₃), qui comme (102) ne possède plus de groupe NH en 3. On conçoit donc que (102) ait peu tendance à réagir avec les composés carbonylés α halogénés, la forme (102₁) "active" étant minoritaire à l'équilibre. Ceci est confirmé par l'expérience, car c'est seulement à chaud dans l'éthanol que l'on peut condenser la pseudothiohydantoïne, avec de faibles rendements, sur le bromure de phénacyle (43a).



En ce qui concerne l'2-amino-5-thiazole substitué en 4 par un reste phényle (101a), il est logique d'admettre que la proximité du reste aromatique favorise la forme thiazole pour donner un système à

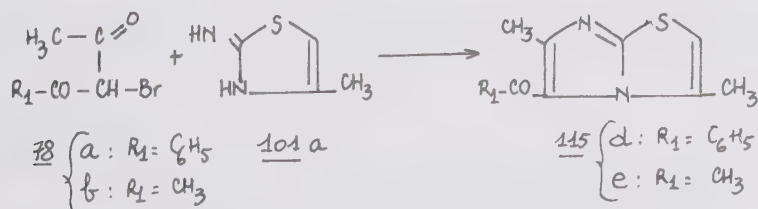
conjugaison maximum expliquant ainsi l'absence de réactivité vis à vis des β dicétones et des esters acétylacétiques halogénés. Quoi qu'il en soit, les résultats expérimentaux décrits ci-dessus confirment l'influence défavorable de groupements conjugués au noyau thiazole, déjà relatée dans le chapitre précédent, sur la formation d'imidazo (2,1-b) thiazoles à partir d'amino-2 thiazoles substitués.

4.3. CONDENSATIONS AVEC LES β DICETONES ET LES ACÉTYLACÉTATES D'ÉTHYLE α HALOGENES.

Le protocole opératoire est identique à celui utilisé précédemment. On condense les dérivés thiazoliques avec les composés dicarbonylés halogénés à froid dans l'acétone, d'une part et à reflux dans l'éthanol, d'autre part. De plus, comme on constate fréquemment une très faible réactivité, on traite par de l'hexane bouillant les milieux réactionnels après concentration. Dans ces conditions et quel que soit le composé dicarbonylé qu'on leur oppose, l'amino-2 phényl-4 thiazole (101a) et la pseudo thiohydantoïne (102) n'ont pas conduit aux imidazo (2,1-b) thiazoles souhaités (115), ce qui confirme les conclusions antérieurement énoncées (cf.4.2.).

L'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) opposé à la bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 (78a), à la bromo-3 pentandione-2,4 (78b) dans l'éthanol à chaud, conduit après extraction à l'hexane au benzoyl-5 diméthyl-3,6 imidazo (2,1-b) thiazole (115d) et à l'acétyl-5 diméthyl-3,6 imidazo (2,1-b) thiazole (115e) avec toutefois des rendements faibles (10-15%).

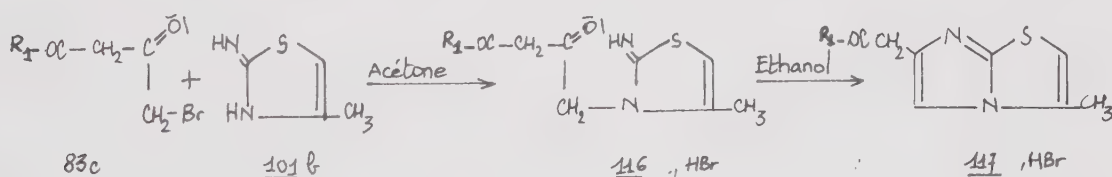
En revanche, les acétylacétates d'éthyle α chlorés (78d) et bromés (78c) ne se condensent pas avec (101b).



Nous constatons donc vis-à-vis des composés de type (78) une réactivité de 1' amino-2 thiazole méthylé (101b) plus faible que celle observée pour 1' amino-2 thiazole non substitué (39). Dans cette optique, l'absence de réaction de (101b) avec les esters acétylacétiques α halogénés n'a rien de surprenant puisque nous avons montré antérieurement que même 1' amino-2 thiazole (39) se condense difficilement avec ce type de composé (cf. 1.2.2.2.).

4.4. CONDENSATIONS AVEC L' ω BROMOBENZOYLACETONE ET L' ω BROMOACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE.

L' ω bromobenzoylacétone (83a) et l' ω bromoacétylacétate d'éthyle se condensent avec 1' amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) dans l'acétone à température ambiante pour donner naissance aux bromhydrates d'(imino-2 méthyl-4 thiazoliny-3) -4 phényl-1 butanedione 1,3 (116d, HBr) et d'(imino-2 méthyl-4 thiazoliny-3) -4 oxo-3 butanoate d'éthyle (116f, HBr). Ces derniers sont cyclisés en bromhydrates de benzoylméthyl-6 méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazole (117d, HBr) et de [méthyl-3 imidazo (2,1b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (117f, HBr). Par action de l'ammoniac on isole les bases correspondantes (117d) et (117f).



De même, 1' amino-2 phényl-4 thiazole (101a) et la pseudo thiohydantoïne (102) ne conduisent pas aux imidazo (2,1-b) thiazoles recherchés (117) quand on les oppose aux dérivés halogénés de type (83).

4.5. CONCLUSION.

Les essais que nous avons effectués pour condenser les dérivés de 1' amino-2 thiazole obtenus comme produits secondaires lors de synthèses antérieurement décrites avec des dérivés β dicarbonylés halogénés se sont donc le plus souvent soldés par des échecs. Il n'a été que rarement possible de préparer les imidazo (2,1-b) thiazoles désirés

substituées à la fois dans les deux noyaux. Mais ces recherches ont permis de confirmer, sans ambiguïté, la validité d'une hypothèse que nous avons été amené à émettre dans le chapitre précédent : tout groupement qui, soit par effet attracteur d'électrons, soit par suite de l'accroissement de la conjugaison avec l'amino-2 thiazole sous forme aromatique, tend à défavoriser la forme imino-2 thiazole sous laquelle doivent réagir ces composés, annule de ce fait la réactivité de ces derniers vis à vis de composés présentant une séquence -CHX-CO-.

C H A P I T R E C I N Q U I E M E

SYNTHESES DE DIHYDRO-5,6 IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE THIAZOLE.

5.1. INTRODUCTION.

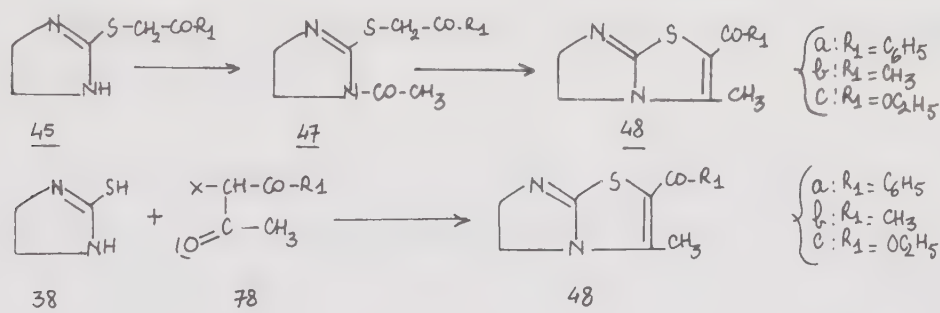
Nous nous sommes proposé de synthétiser des dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 2 ou en 3 du cycle thiazole par une chaîne estérique ou cétonique. Nous avons utilisé comme matière première la mercapto-2 imidazoline ou éthylèthiourée (38) qui apporte les trois hétéroatomes indispensables. Afin d'introduire les deux atomes de carbone dont l'un est substitué par la chaîne carbonylée, nous avons utilisé deux procédés qui ont déjà retenu notre attention dans les chapitres précédents.

La création de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 2 par un reste cétonique ou estérique peut être réalisée de la manière suivante. En application des travaux de MAZUR et collaborateurs (123, 140, 143), nous avons voulu dans une première série d'expérience réaliser une déshydratation cyclisante entre les hydrogènes d'un méthylène activé par la présence d'un carbonyle cétonique ou estérique et un atome de soufre, d'une part et un carbonyle amidique, d'autre part. Dans une seconde série d'essais, nous avons utilisé l'action de β dicétones ou d'esters β cétoniques halogénés (78) sur la mercapto-2 imidazoline (38)

selon un protocole voisin de celui utilisé dans les réactions relatées dans les chapitres précédents.

Afin d'obtenir des dérivés imidazothiazoliques substitués en 3 par une chaîne comportant un reste carbonyle, nous avons condensé l'éthylénethiourée (38) avec des composés β dicarboxylés ω halogénés (83).

Nous verrons à ce sujet que ces réactions s'accompagnent souvent de phénomènes de transposition. Les schémas réactionnels suivants rendent compte des synthèses, sans transposition, ayant conduit à des dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles :



Nous diviserons ce chapitre en trois grandes parties: la première concerne les préparations de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 2 par la chaîne à groupement carbonyle, la deuxième rapporte les préparations des dérivés substitués en 3, tandis que la troisième est consacrée à l'explication des réactions de transpositions observées au cours des condensations mises en oeuvre dans les deux premières parties.

5.2. PREMIERE PARTIE : SYNTHESSES ET TRANSPOSITIONS DE DIHYDRO-5,6 IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES SUBSTITUES EN 2 PAR DES CHAINES A GROUPEMENT CARBONYLE.

5.2.1. PREMIER PROCEDE : CYCLISATIONS DES COMPOSES DE TYPE (47).

L'obtention des composés de type (47) c'est à dire d'acyl-1 acylméthylthio-2 imidazoline ou d'acyl-1 alcoxycarbonylméthylthio-2 imidazoline selon la nature de R_1 peut être réalisée en pratique de

deux manières. Le premier procédé consiste à condenser sur l'éthylène-thiourée (38) des cétones et des esters α halogénés (43) et (52) ; on obtient ainsi des acylméthylthio-2 imidazolines (45) ou des alcoxycarbonylméthylthio-2 imidazolines (53) que l'on acétyle par la suite sur l'azote. La seconde méthode consiste à inverser l'ordre des opérations en condensant les composés carbonylés α halogénés (43), (52) avec la N-acétyléthylénethiourée (120). Il est apparu rapidement, comme dans les recherches relatées dans le chapitre 1, que la nature de R_1 modifie le comportement des composés (47) obtenus. En effet, dans le cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle, on constate une similitude de réactivité, alors que (47c), avec $R_1 = OC_2H_5$, se comporte différemment. Comme nous avons été amené à le faire précédemment, nous avons donc étudié séparément les méthodes de cyclisation en fonction de R_1 .

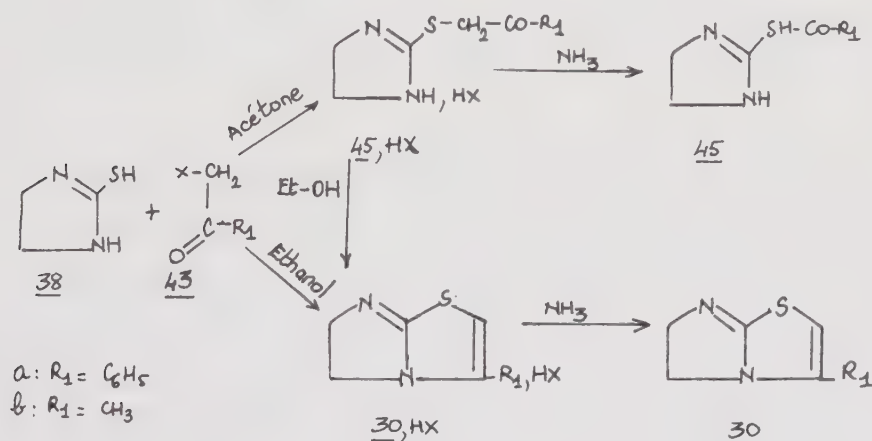
5.2.1.1. Synthèses des composés de type (45).

5.2.1.1.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle.

La condensation des cétones α halogénés (43) avec la mercapto-2 imidazoline (38) peut conduire à deux séries de composés selon les conditions opératoires.

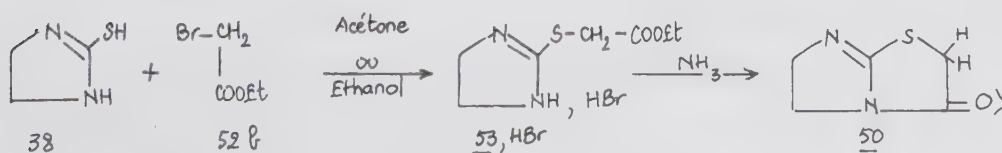
Si celles-ci sont relativement douces (milieu acétonique à température ambiante) (67, 186), il est alors possible de limiter la réaction à une simple condensation au niveau de l'atome d'halogène et du groupement thiol. C'est ce que nous avons cherché à réaliser dans le cas présent. Par contre, si l'on opère à chaud, on constate en outre une déshydratation entre le carbonyle cétonique, sans doute sous une forme tautomère énolique, avec le reste aminé en 1 du cycle imidazoline pour conduire à des dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 3 de type (30) (67, 88, 142, 186). Par ailleurs, nous avons vu, dans la première partie de ce travail, qu'il est possible de cycliser les composés (45) en dérivés (30) par chauffage dans un alcool à reflux (67, 186, 214). Par conséquent, il est nécessaire d'éviter tout échauffement au cours de la réaction si l'on veut parvenir par cette méthode aux acylméthylthio-2 imidazolines (45). En réalité on obtient des halogénures (45, HX), qui traités par l'ammoniaque en solution aqueuse, abandonnent directement la base correspondante (45) (67).

Nous avons donc condensé, dans l'acétone à température ambiante, l' ω bromoacétophénone (43a), la bromo- ou la chloro propanone (43b) ou (43c) avec l'éthylénethiourée (38) afin d'obtenir les sels correspondants de la benzoylméthylthio-2 imidazoline (45a, HBr) et de l'acétylméthylthio-2 imidazoline (45b, HX). Par action d'un réactif alcalin (NH_3 ou NH_4OH) il est possible de libérer les bases (45a) et (45b).



5.2.1.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy.

Afin d'introduire une chaîne à fonction ester, nous avons utilisé l'action du bromacétate d'éthyle (52b) sur l'éthylénethiourée (38) selon un protocole décrit par CAMPAIGNE et WANI (37). L'(imidazolyl-2 thio) acétate d'éthyle ou éthoxycarbonylméthylthio-2 imidazoline est isolé à l'état de bromhydrate (53, HBr) après contact dans l'acétone à température ambiante ou chauffage dans l'éthanol à reflux. Toutefois, il n'est pas possible de libérer la base de son sel car, en milieu alcalin, le reste éthoxy de la fonction ester réagit avec la fonction amine en 1 du cycle imidazoline conduisant à une lactame décrite par CAMPAIGNE et WANI (37), LIMAR (129), STEPHEN et WILSON (196), CHAUDHARY et PUJARI (41) : la tétrahydro-2, (3H), 5, 6 imidazo (2,1-b) thiazolone-3 (50).



Nous avons donc été obligé, dans la suite de nos essais d'utiliser le bromhydrate d'(imidazoliny-2 thio) acétate d'éthyle (53, HBr) puisque nous n'avons pu obtenir la base elle-même (53).

5.2.1.2. Synthèses des composés de type (47).

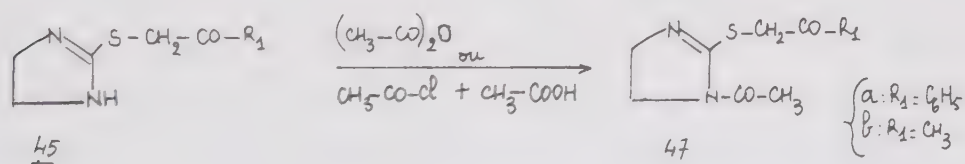
.....

Nous avons signalé qu'il était possible de synthétiser ces composés selon deux manières. Nous nous proposons d'étudier en premier lieu, l'acétylation des dérivés obtenus dans le paragraphe précédent (45, 53).

5.2.1.2.1. Acétylation des composés de type (45) et (53).

5.2.1.2.1.1. Cas des acylméthylthio-2 imidazolines (45)

Afin de réaliser l'acétylation sur l'azote en 1 du cycle imidazoline (38), plusieurs procédés sont utilisés : action de l'anhydride acétique en excès au bain-marie bouillant (cf. chapitre 1), action d'un mélange chlorure d'acétyle et d'acide acétique selon BAER et LOCKWOOD (13), action de l'anhydride acétique dans la diméthylformamide selon SHARPE et collaborateurs (186). Quel que soit le procédé retenu on parvient à l'acétyl-1 benzoylméthylthio-2 imidazoline (47a) et à l'acétyl-1 acétylméthylthio-2 imidazoline (47b).

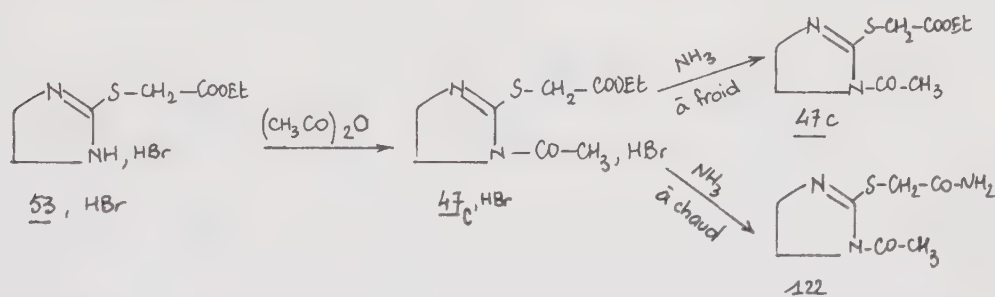


5.2.1.2.1.2. Cas de l'(imidazoliny-2 thio) acétate d'éthyle (53).

L'acétylation doit donc être réalisée sur le bromhydrate d'(imidazoliny-2 thio) acétate d'éthyle (53, HBr) puisque nous n'avons pu obtenir la base correspondante. Parmi les procédés décrits plus haut nous avons retenu l'action de l'anhydride acétique en excès au bain-marie bouillant. Par refroidissement, des cristaux de bromhydrates d'[(acétyl-1 imidazoliny-2) thio] acétate d'éthyle (47c) apparaissent. Par action de l'ammoniaque à froid, il est alors possible d'obtenir la base (47). Les conditions opératoires doivent être rigoureusement respectées dans ce

dernier cas. En effet, une légère élévation de température provoque une réaction de l'ammoniaque au niveau du groupe éthoxy de l'ester avec formation d'un amide (122) : 1' [(acétyl-1 imidazolinyl-2) thio] -acétamide.

Le reste éthoxy de l'ester est par conséquent très réactionnel puisque, dans des conditions assez douces, l'ammoniaque réalise une amidification. Ceci est dû, sans doute, à la présence de l'atome de soufre qui, par son effet attracteur d'électrons, accroît la mobilité du reste éthoxy en polarisant davantage la liaison $\text{C} \leftarrow \text{OEt}$.



5.2.1.2.2. Synthèses des composés de type (47) à partir de l'acétyl-1 mercapto-2 imidazoline (120).

5.2.1.2.2.1. Synthèse de l'acétyl-1 mercapto-2 imidazoline.

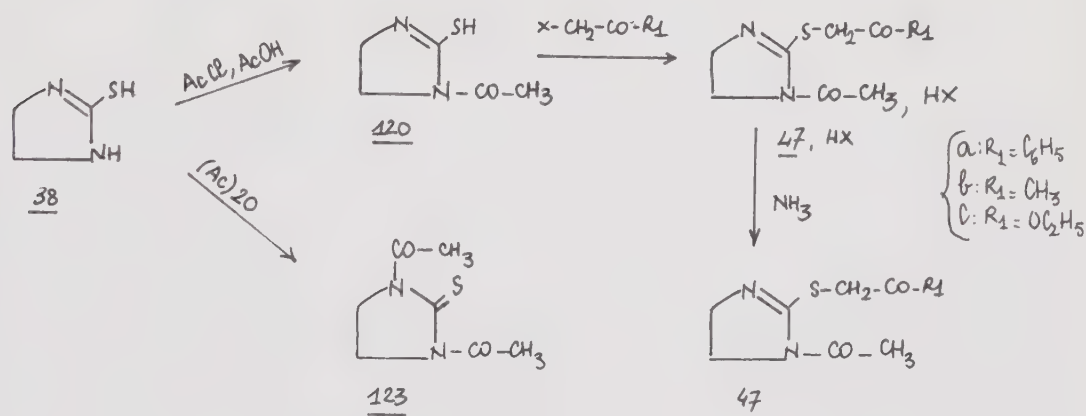
L'action d'un mélange composé de chlorure d'acétyle et d'acide acétique, à reflux sur la mercapto-2 imidazoline (38), conduit à des dérivés acétylés sur l'azote et non sur le soufre selon BAER et LOCKWOOD (13). Toutefois, les rendements en acétyl-1 mercapto-2 imidazoline (120) indiqué par ces auteurs (45%) peuvent être améliorés si l'on réduit le temps de contact. En effet, à côté du dérivé monoacétylé, le composé N, N' diacétylé (123) apparaît progressivement au cours de la réaction. Notons qu'avec l'anhydride acétique seul il est difficile de maîtriser la réaction et qu'il se forme préférentiellement la N, N' diacétyl imidazolidine-thione-2 (123).

5.2.1.2.2.2. Condensation de la N-acétyl mercapto-2 imidazoline (120) avec les composés carbonylés α halogénés.

Le comportement des cétones et des esters α halogénés est identique dans ce cas. La N-acétyl mercapto-2 imidazoline (120) est condensée avec l' ω bromoacétophénone (43a), la bromo ou chloroacétone (43b)

ou (43c) et le bromacétate d'éthyle (52b), dans l'acétone à température ambiante ou dans l'éthanol à reflux, pour conduire aux sels correspondants de l'acétyl-1 benzoylméthylthio-2 imidazoline (47a,HBr), de l'acétyl-1 acétylméthylthio-2 imidazoline (47b,HX) et de l'acétyl-1 éthoxycarbonylméthylthio-2 imidazoline (47c,HBr), avec souvent des rendements supérieurs à ceux de la méthode décrite dans le paragraphe 5.2.1.2.1.

L'action de l'ammoniaque en milieu aqueux et à froid libère les bases correspondantes (47a), (47b) et (47c) que l'on recristallise de l'éthanol ou du benzène.



5.2.1.3. Méthodes de cyclisations déshydratantes.

5.2.1.3.1. A partir des composés de type (47)

Nous nous proposons de réaliser la cyclisation de (47) en (48) par déshydratation entre les hydrogènes du méthylène activés par la présence d'un carbonyle cétonique ou estérique et l'atome de soufre, d'une part et le carbonyle amidique du reste acétyl, d'autre part. Nous avons déjà appliqué avec succès cette méthode inspirée des travaux de MAZUR et collaborateurs (140, 142) sur des dérivés analogues de l'amino-2 thiazole (cf. chapitre I).

Il faut rappeler toutefois que la réactivité du carbonyle amidique est en principe moins grande que celle d'un carbonyle cétonique et ceci nous a conduit à utiliser ici d'autres procédés de déshydratation en faisant appel, entre autres, à des déshydratants énergiques (P_4O_{10} , POCl_3). De plus, nous avons également étudié sur les composés

de type (47) l'action de l'éthylate de sodium et de la pipéridine qui sont tous deux des agents nucléophiles, afin d'accroître la mobilité des hydrogènes en α du carbonyle et de l'atome de soufre.

Comme nous l'avons indiqué au début de ce chapitre, nous envisagerons successivement le cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle et celui où il s'agit d'un reste éthoxy.

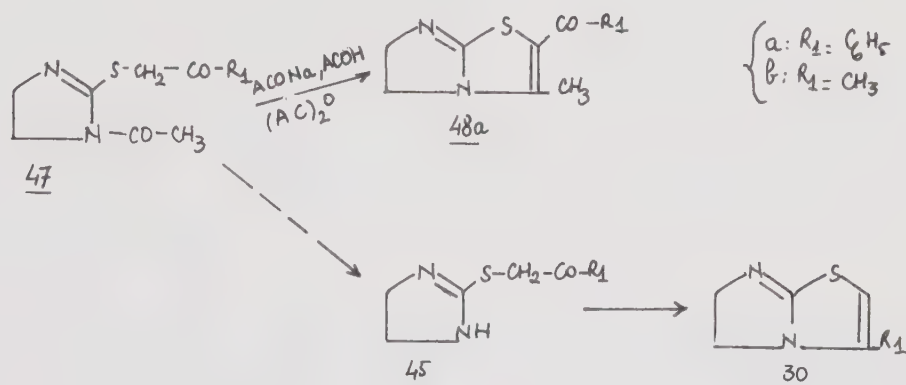
5.2.1.3.1.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle.

5.2.1.3.1.1.1. Action de l'acétate de sodium en présence d'acide et d'anhydride acétiques.

Nous avons donc appliqué aux composés (47a) et (47b) la méthode de cyclisation utilisée par MAZUR et collaborateurs que nous avons précédemment employée afin de déshydrater des dérivés de l'amino-2 thiazole de type (76) (cf. 1.1.3.1.). Cette condensation n'est pas sans rappeler celle de PERKIN et la présence d'acétate de sodium, agent fortement nucléophile, confirme ce point de vue. Ainsi, sur l'acétyl-1 benzoyl méthylthio-2 imidazoline (47a) et l'acétyl-1 acétylméthylthio-2 imidazoline (47b), en solution dans l'acide acétique, l'action de l'acétate de sodium, en présence d'anhydride acétique au bain marie bouillant, conduit aux composés dihydroimidazothiazoliques (48). Toutefois, les rendements en benzoyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b)thiazole (48a) et en acétyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48b) ne sont pas très élevés et nous avons pu constater plusieurs fois la formation de phényl-3 et de méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (30a) et (30b).

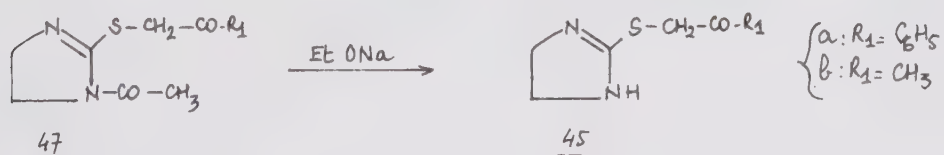
Sans doute, l'obtention de ces deux derniers composés résulte-t-elle d'une désacétylation survenant au cours des derniers stades opératoires. En effet, après action du mélange acylant et déshydratant, il est nécessaire de neutraliser le milieu réactionnel au moyen d'une solution de bicarbonate de sodium ou de carbonate de sodium avant de procéder à l'extraction de l'hétérocycle condensé par le chloroforme ou l'acétate d'éthyle. Nous pensons que, dans le cas où la cyclisation ne serait pas complète, l'acétyl-1 acylméthylthio-2 imidazoline (47) restée inaltérée dans la phase acétique est facilement hydrolysée dans le milieu alcalin au niveau de la fonction amide avec régénération de (45) qui se cycliserait en dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles de type (30).

La réaction est donc délicate à contrôler et nous verrons plus loin qu'il est préférable de condenser la mercapto-2 imidazoline (38) avec des β dicétones halogénées (78) afin de parvenir directement aux imidazo (2,1-b) thiazoles de type (48).



5.2.1.3.1.1.2. Action de l'éthylate de sodium.

La présence d'un agent nucléophile catalyse, dans un bon nombre de réactions, la mobilité des hydrogènes situés sur un méthylène en α d'un carbonyle (cétonique ou estérique). C'est pourquoi nous avons traité les composés (47) par l'éthylate de sodium. Dans ces conditions, on isole la benzoylméthylthio-2 imidazoline (45a) et l'acétylméthylmercapto-2 imidazoline (45b). Il se produit une hydrolyse de la fonction amide sous l'action des ions éthylates, ce qui est logique puisque le milieu est fortement alcalin. Par contre, on ne remarque pas de cyclisation ultérieure de (45a) et (45b) en phényl-3 et méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazoles (30a) et (30b) comme cela se produit en présence d'acétate de sodium (cf. 5.2.1.3.1.1.1.)



5.2.1.3.1.1.3. Action de la pipéridine.

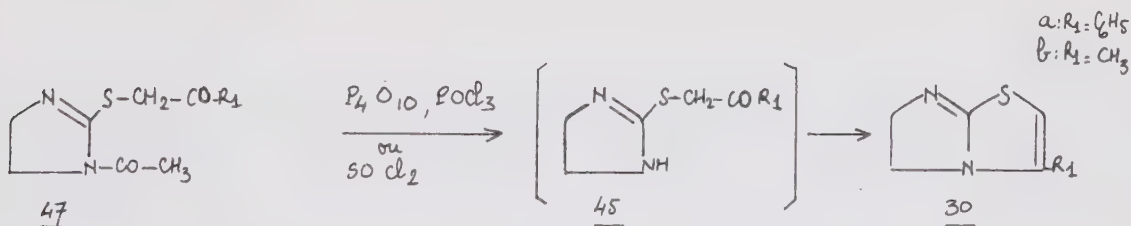
Cette amine cyclique, plus faiblement nucléophile que l'éthylate de sodium, a été utilisée dans notre laboratoire à des fins de cyclisations que l'on peut rapprocher de celles que nous voulons

réaliser ici (217). En effet, l'action du thioglycolate d'éthyle sur des chalcones conduit, si l'on opère en présence de quantités de pipéridine suffisantes, à un dérivé hydroxythiophanique résultant de l'addition sur le carbonyle cétonique d'un hydrogène porté par le carbone en α de l'atome de soufre et de la fonction ester. Nous avons pensé qu'une réaction analogue pouvait être réalisée à partir des composés de type (47). Or, on observe dans ce cas, non seulement une hydrolyse de la fonction amide, mais également une rupture au niveau de la chaîne acylméthylthio avec régénération de la fonction thiol et, de ce fait, libération de mercapto-2 imidazoline (38).

5.2.1.3.1.1.4. Action de déshydratants acides (POCl_3 , P_4O_{10} , SOCl_2).

Au cours de la réaction de BISCHLER et NAPIERALSKY (22) l'action de dérivés phosphorés conduit à une cyclisation mettant en jeu un carbonyle amidique. C'est pourquoi nous avons utilisé le pouvoir déshydratant de l'anhydride phosphorique, de l'oxychlorure de phosphore et même du chlorure de thionyle vis à vis des composés de type (47). Or, nous avons isolé les phényl-3 et méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles (30a) et (30b).

Là encore l'action de ces acides de LEWIS provoque, avant toute chose, une hydrolyse de la fonction amide avec régénération probable de l'amine (45), laquelle se cycliserait facilement en dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (30) substitué en 3 selon une réaction déjà observée (cf. 5.2.1.3.1.1.1.).



Les dérivés de type (47) sont donc caractérisés par la fragilité de la fonction amide en 1 du cycle imidazoline car, au cours des divers procédés de cyclisation que nous avons utilisés, nous avons souvent observé l'hydrolyse de celle-ci et, partant, l'impossibilité de parvenir

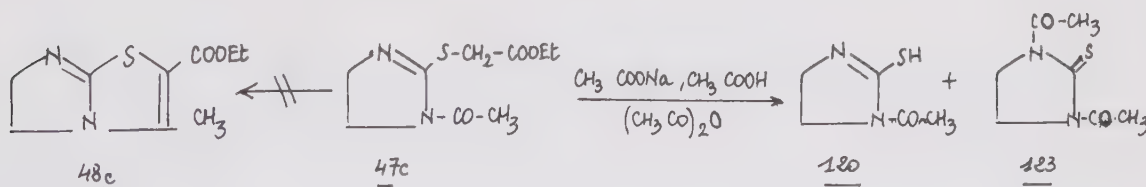
aux imidazothiazoles de type (48). Le maintien de cette fonction amide est impératif et ne peut être réalisé que dans le cas où l'on est en présence d'un milieu acétylant, bien que, nous l'avons signalé, les réactions ne soient pas toujours univoques et conduisent quelquefois à des dérivés résultants de l'hydrolyse de l'amide.

5.2.1.3.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy.

Le comportement des thiazoles de type (47) avec un reste ester est modifié par rapport à celui des composés étudiés précédemment. Nous avons, par ailleurs, déjà signalé l'affinité du groupement éthoxy vis à vis de la fonction amide. Or, nous venons de voir que les composés (47) sont caractérisés par la fragilité de leur fonction amide. Il était donc logique de prévoir la formation de tétrahydro-2, (3H), 5, 6 oxo-3 imidazo (2,1-b) thiazole (50) au cours des essais de cyclisation que nous allons décrire.

5.2.1.3.1.2.1. Action de l'acétate de sodium en présence d'acide et d'anhydride acétiques.

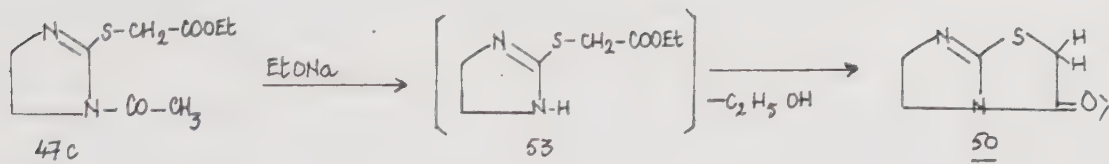
L'action de ce mélange acétylant et déshydratant ne conduit pas à l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c) mais à un mélange de N-acétyl et N,N'-diacétyléthylène-thiourée (120) et (123). Il semble donc qu'il se produise une scission au niveau de la fonction thioéther suivie d'une acétylation, au moins partielle, sur le second atome d'azote.



5.2.1.3.1.2.2. Action de l'éthylate de sodium.

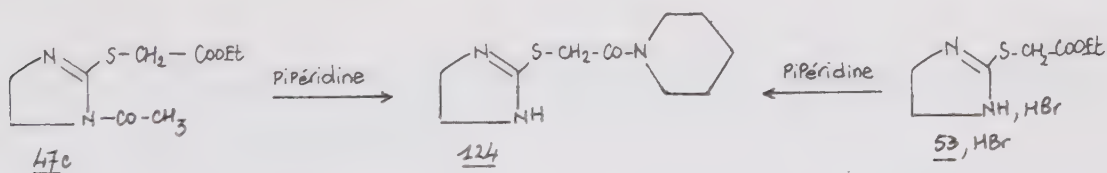
Cet agent fortement nucléophile ne favorise pas, là aussi, la cyclisation en dérivé imidazothiazolique (48c) mais provoque l'hydrolyse de la fonction amide et, partant, la cyclisation en lactame

(50) après perte d'une molécule d'éthanol entre le reste éthoxy de l'ester et l'amine régénérée.



5.2.1.3.1.2.3. Action de la pipéridine.

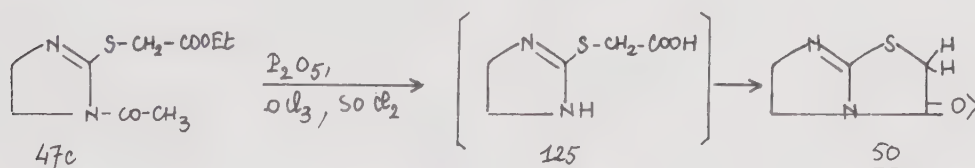
Si la quantité de pipéridine introduite dans le milieu réactionnel est faible, on récupère l'acétyl-1 éthoxycarbonylméthylthio-2 imidazoline (47c) inaltérée. En revanche, (47c) traité par la pipéridine en excès et à reflux conduit à la formation de l'amide pipéridinique (124). Ceci corrobore la facilité de réaction observée à maintes reprises du groupement éthoxy des esters de type (47c) avec les amines. En outre, ici, la pipéridine introduite en excès conduit, non seulement à la création de la fonction amide, mais provoque également l'hydrolyse du reste acétamide en 1, si bien que l'on obtient 1' [(imidazolinyl-2 thio)-2 acétyl]-1 pipéridine (124). Ce composé est d'ailleurs obtenu directement en traitant 1'(imidazolinyl-2 thio) acétate d'éthyle sous forme de bromhydrate (53, HBr) par un excès de pipéridine.



5.2.1.3.1.2.4. Action des déshydratants acides.

L'anhydride phosphorique (P_4O_{10}), l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) ou le chlorure de thionyle (SOCl_2) provoquent, non seulement l'hydrolyse de la fonction amide en 1, mais également celle de l'ester éthylique en créant l'acide (imidazolinyl-2 thio-) acétique qui

se cyclise facilement en présence d'acide ou de composés acides en tétrahydro-2, (3H), 5, 6 oxo-3 imidazo (2,1-b) thiazole (50), comme en témoignent notamment les travaux de CAMPAIGNE et WANI (37).



La conclusion que l'on peut tirer de cette première série d'expériences est la suivante : les composés de type (47) possédant une chaîne acylméthyle sur le soufre en 2 sont seuls capables de réagir avec le carbonyle amidique en présence d'acétate de sodium, d'acide et d'anhydride acétiques pour donner des dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles (48). La présence d'une fonction ester, sans doute trop fragile dans les conditions opératoires requises pour réaliser la cyclisation déshydratante, de même que l'hydrolyse relativement aisée de la fonction amide, expliquent les difficultés rencontrées pour cycliser 1'[(acétyl-1 imidazoliny1-2)thio] acétate d'éthyle (47c) en éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c). C'est pourquoi nous avons étudié d'autres méthodes afin de parvenir aux composés (48) quelle que soit la nature de R_1 .

5.2.1.3.2. Méthodes de cyclisations déshydratantes à partir de composés de type (45) et (53).

Il nous a paru intéressant de traiter les acylméthylmercapto-2 imidazolines (45a) et (45b) et le bromhydrate d'(imidazoliny1-2 thio) acétate d'éthyle (53, HBr) par le mélange acétylant utilisé précédemment en espérant que l'acétylation se réaliserait en même temps que la déshydratation cyclisante.

5.2.1.3.2.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle.

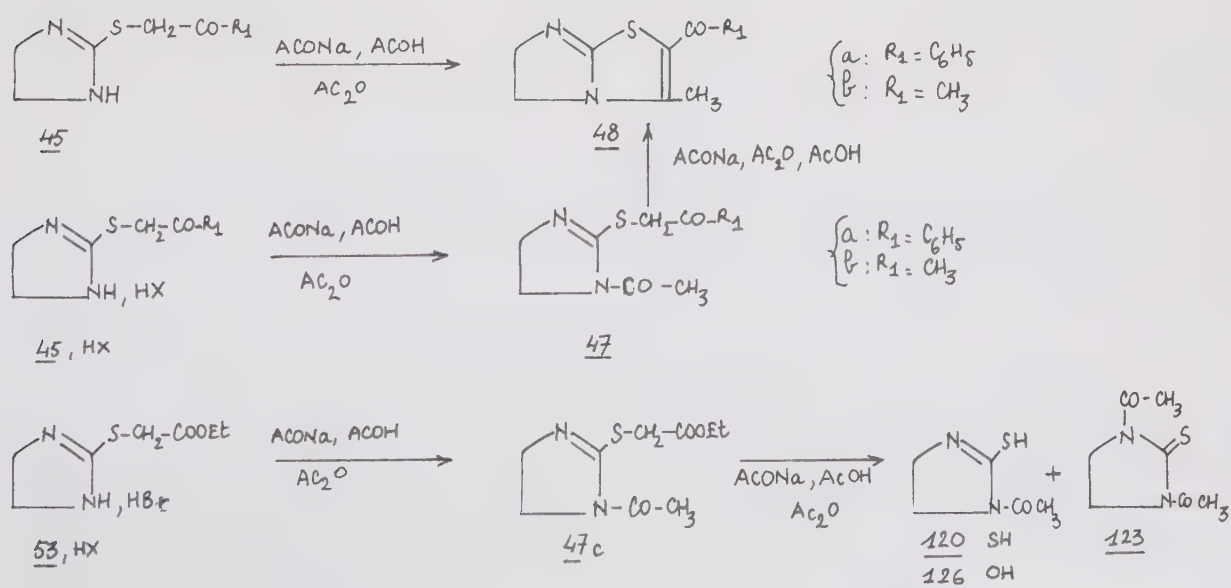
Dans ces conditions, la benzoyleméthylthio-2 imidazoline (45a) et 1'acétylméthylthio-2 imidazoline (45b) conduisent directement aux

dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles (48a) et (48b). Toutefois, les rendements sont médiocres (20-25%).

En revanche, l'action du mélange acylant dans des proportions identiques, sur les bromhydrates (45, HBr) ne conduit pas aux imidazo (2,1-b) thiazoles attendus (48c) mais aux acétyl-1 acylméthylthio-2 imidazolines (47). Toutefois, si les proportions de ce même mélange acétylant sont plus élevées, l'étape suivante de la réaction se produit et, finalement, on isole les composés imidazothiazoliques (48a) et (48b).

5.2.1.3.2.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy.

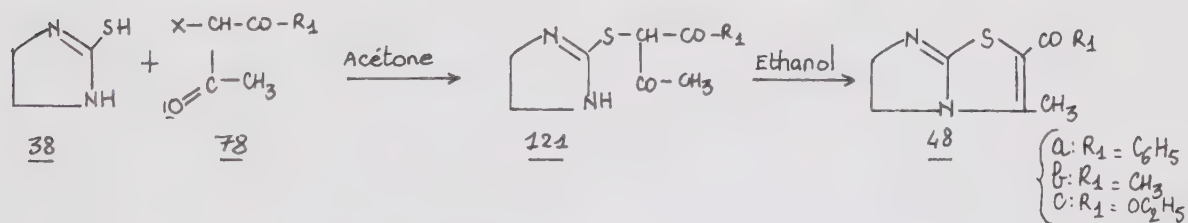
Si l'on applique le même type de réaction au bromhydrate d'(imidazoliny1-2 thio) acétate d'éthyle (53, HBr), on observe l'acétylation de l'amine en 1 et la formation d'[(acétyl-1 imidazoliny1-2) thio] acétate d'éthyle (47c), comme cela se produit dans le cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle (cf. 5.2.1.3.2.1.). Toutefois, si les quantités d'acétate de sodium et d'anhydride acétique sont supérieures, on isole, comme il était prévisible en raison de l'expérience relatée dans le § 5.2.1.3.1.2.1. , la N-acétyl et la N,N' diacétyl-éthylénethiourée (120) et (123). Il nous faut également signaler qu'au cours de ce type de réaction nous avons pu isoler du mélange réactionnel le N-acétyl-imidazolinol-2 (126).



En conclusion, il est possible de parvenir aux dérivés imidazothiazoliques (48a) et (48b) à chaîne latérale cétonique en 2 à partir d'acélméthylmercaptoimidazolines (45), comme le prouvent les travaux de MAZUR et collaborateurs (140, 143). Toutefois, les rendements ne sont pas très satisfaisants (ils ne dépassent guère 25 à 30%) et la cyclisation n'est jamais observée lorsque ces dérivés possèdent une chaîne estérique sur l'atome de soufre (47c).

5.2.2. SECOND PROCEDE : ACTIONS DE COMPOSES β DICARBONYLES α HALOGENES SUR LA MERCAPTO-2 IMIDAZOLINE.

L'introduction des deux carbones entre les atomes de soufre et d'azote apportés par la mercapto-2 imidazoline (38) est réalisée au moyen d'une β dicétone ou d'un ester β cétonique halogénés en α des deux carbonyles (78). Ce procédé dont nous avons montré l'intérêt au cours des chapitres précédents, doit permettre, ici, la formation de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 2 par une chaîne latérale carbonylée en une ou deux étapes et selon le schéma réactionnel suivant :

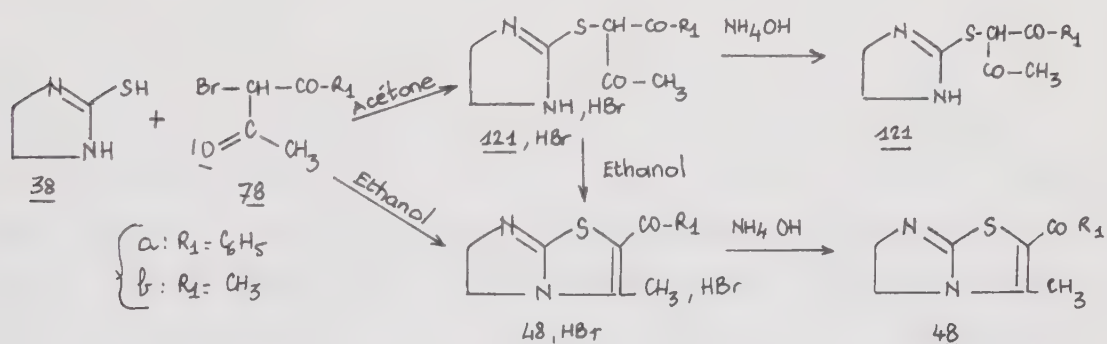


Nous nous proposons de diviser cette étude en fonction de la nature de R_1 car nous avons observé une légère différence de réactivité.

5.2.2.1. Action des β dicétones bromées.

A température ambiante dans l'acétone, la bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 (78a) et la bromo-3 pentanedione-2,4 (78b) condensées avec la mercapto-2 imidazoline (38) conduisent respectivement aux bromhydrates de 1'(imidazoliny-2 thio)-4 phényl-1 butanedione-1,3 (121a, HBr) et de 1'(imidazoliny-2 thio)-3 pentanedione-2,4 (121b, HBr). Par action

de l'ammoniaque il est possible de libérer les bases (121a) et (121b). Mais, par chauffage dans l'éthanol à reflux, (121a,HBr) et (121b,HBr) sont cyclisés en bromhydrates de benzoyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48a,HBr) et d'acétyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48b,HBr). Ces derniers peuvent être directement obtenus en chauffant dans l'éthanol la mercapto-2 imidazoline (38) avec (78a) et (78b). Par action en solution aqueuse de l'ammoniaque jusqu'à neutralité, on isole les bases correspondantes (48a) et (48b) avec de bons rendements (75-80%).



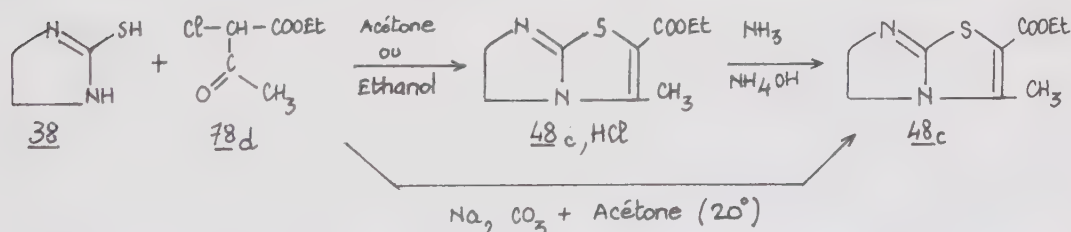
Nous nous sommes proposé de synthétiser "in situ" les deux β dicétones halogénées (78a) et (78b). Si l'on chauffe dans l'éthanol à reflux un mélange équimoléculaire de benzoylacétone (82a) ou d'acétylacétone (82b), d'éthylénethiourée (38) et de N-bromosuccinimide, il est possible d'obtenir directement les deux dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles (48a) et (48b) sous forme de bromhydrates. En effet, après élimination de l'éthanol, le résidu est repris par de l'acétone qui solubilise le succinimide formé au cours de la réaction, contrairement aux bromhydrates (48a,HBr) et (48b,HBr). Cette méthode présente l'avantage d'obtenir, en une seule étape depuis l'éthylénethiourée (38), les imidazothiazoles recherchés avec des rendements qui atteignent 80%.

5.2.2.2. Actions des esters β cétoniques α halogénés.

Nous estimons souhaitable de traiter à part les condensations avec l'acétylacétate d'éthyle α bromé (78c) et son isostère α chloré (78d) car les réactions sont quelque peu différentes en fonction de la nature de l'halogène.

5.2.2.2.1. Action de l' α chloroacétylacétate d'éthyle (78d).

L' α chloroacétylacétate d'éthyle (78d) ou chloro-2 oxo-3 butanoate d'éthyle se condense avec l'éthylénethiourée (38) à température ambiante dans l'acétone ou à chaud dans l'éthanol pour conduire au chlorhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c,HCl) sous forme d'hémihydrate qu'ont également obtenu BLACKSHIRE et SHARPE (24), dans des conditions opératoires fort voisines. Toutefois, ces auteurs ne réalisent pas la libération de l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c) de son chlorhydrate. Nous avons donc fait agir l'ammoniaque jusqu'à neutralité et obtenu (48c). Par ailleurs, nous avons directement obtenu (48c) en condensant l' α chloroacétylacétate d'éthyle (78d) avec la mercapto-2 imidazoline en présence de carbonate de sodium dans l'acétone à température ambiante. D'après l'analyse centésimale et l'interprétation du spectre I.R., le composé (48c) cristallise avec une molécule d'eau qui n'est pas mise en évidence par l'analyse spectrale R.M.N. protonique. D'ailleurs, si l'on effectue une recristallisation de la pipéridine, le spectre I.R. ne présente plus de bande de vibration O-H.



Notons que, paradoxalement en apparence (voir 3ème partie), la réaction n'a pas lieu si l'on opère la condensation ci-dessus à chaud (acétone à reflux).

5.2.2.2.2. Action de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (78c).

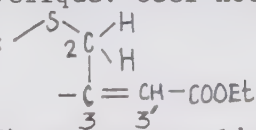
Selon un mode opératoire identique au précédent (à température ambiante dans l'acétone ou à chaud dans l'éthanol), l'action du bromo-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (78c) sur l'éthylénethiourée (38) aurait dû conduire au bromhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c,HBr) comparable au chlorhydrate obtenu

précédemment à partir de l'ester α chloré (48c, HCl). Or, si la composition centésimale est conforme, l'analyse spectrale I.R. et R.M.N. prototypique permet de conclure immédiatement qu'il ne s'agit pas du sel du même composé. De plus, par action de l'ammoniaque, on isole la base correspondante également différente de l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c). Nous avons donc soumis ce composé à une étude R.M.N. à l'aide du carbone 13, car celle du proton n'apparaissait pas suffisante pour attribuer une structure au composé ainsi obtenu de même qu'à la base correspondante *.

En effet, dans le spectre R.M.N. du proton de la base (127), on note la présence d'un singulet à 4,85 ppm correspondant à trois protons. Un tel déplacement chimique peut difficilement être attribué à un méthyle. Ce singulet résulte, sans doute, de la coïncidence fortuite dans l'acétone et le diméthylsulfoxyde deutériés des signaux de trois protons. En ajoutant quelques gouttes de benzène deutérié, le singulet s'élargit et quelques couplages fins apparaissent. Il n'a cependant pas été possible de trouver un solvant dans lequel les trois protons soient distincts. Dans le spectre du sel correspondant (127,HBr), on trouve dans la région de 5 à 6 ppm. un doublet (5,10 ppm, $J = 2$ Hz) comptant pour deux protons et un triplet (5,50 ppm, $J = 2$ Hz) comptant pour un proton. La R.M.N. du proton ne permettant pas d'établir la structure, ni du bromhydrate, ni de la base obtenue en faisant réagir l' α bromoacétylacétate d'éthyle sur l'éthylènethiourée, nous avons enregistré le spectre R.M.N. du carbone 13 de ces composés. A titre comparatif, nous avons également enregistré le spectre du composé (128c) déjà connu (24) et dont la structure ne présente aucune ambiguïté, comme nous l'a montré l'examen de son spectre de R.M.N. protonique.

Les déplacements chimiques et les attributions des différents atomes de carbone sont donnés dans le diagramme 1. (page 158).

La présence d'un CH₂ supplémentaire dans la région de 40 à 60 ppm. et l'absence d'un méthyle laissent supposer qu'il s'est produit une importante modification par rapport à la structure (48c) attendue. De plus, on constate la présence d'un CH vers la région située entre 80 et 95 ppm qui serait de nature éthylénique et exocyclique. Ceci nous a conduit à admettre une structure partielle du type :

$$\begin{array}{c} \text{S} \diagup \\ \text{2C} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$$


* Il s'agit en réalité des composés (127,HBr) et (127)³ comme nous l'avons démontré par la suite.

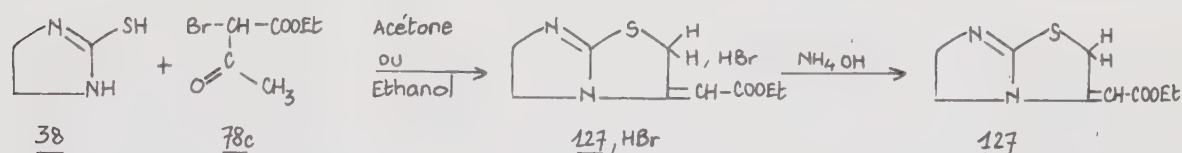
En effet, le méthylène 2, du fait de l'électronégativité de l'atome de soufre, est relativement déblindé et possède un déplacement chimique proche de celui des CH_2 du cycle imidazolinique (aux alentours de 50 ppm). Certes, le carbone éthylénique exocyclique protoné C_3 , est particulièrement blindé et son déplacement chimique de 86,70 ppm ne suffit pas à prouver la nature sp^2 de ce carbone. Nous avons donc mesuré son couplage direct $^1\text{J}^{13}\text{C-H}$ qui est de 159 Hz. Cette valeur correspond bien à la valeur attendue pour un tel carbone. Le carbone éthylénique quaternaire C_3 est par contre fortement déblindé du fait de la substitution par l'atome d'azote du cycle imidazoline et sa position en β d'un carbonyle. La distinction entre les carbones C_5 , C_6 et C_2 est faite grâce au couplage fin $^3\text{J}^{13}\text{C-C-C-H}$ existant entre C_2 et H_3 . C_5 est différencié de C_6 en remarquant que, dans la base, ce carbone doit être plus déblindé que dans le bromhydrate correspondant.

On peut donc conclure que la condensation de l' α bromoacétyl-acétate d'éthyle (78c) sur l'éthylènethiourée conduit au bromhydrate de [tétrahydro-2, (3H), 5, 6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127, HBr) qui libère la base (127) par action de l'ammoniaque en milieu aqueux.

Notons que les structures (127) et (127, HBr) ne sont pas incompatibles avec les données spectrales I.R. En effet, il s'agit d'esters α, β insaturés comme (48c) et les λ max attribuées aux liaisons C=O à 1710 cm^{-1} sont conformes à ce que l'on peut attendre pour des composés de ce type, (l'atome d'azote en 3 entraînant un effet hypsochrome qui compense partiellement l'effet bathochrome créé par le système conjugué.). Quant aux spectres R.M.N. protoniques, tant de la base (127) que du bromhydrate correspondant (127, HBr), ils sont certes plus inattendus. En particulier, les signaux des protons méthyléniques en 2 à 4,85 ppm dans la base et 5,10 ppm dans le bromhydrate sont très déblindés étant donné que le carbone porteur est hybridé sp^3 et que, partant, le cycle n'est pas aromatique. Néanmoins, les effets du soufre, d'une part et de l'atome de carbone quaternaire également attracteur d'électrons en raison de son appartenance au système $\text{N} \leftarrow \text{C}=\text{C} \rightarrow \underset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} \rightarrow \text{OEt}$, d'autre part, permettent d'expliquer le déplacement chimique vers les champs faibles. Ceci conférerait au méthylène en 2 un caractère pseudo acide

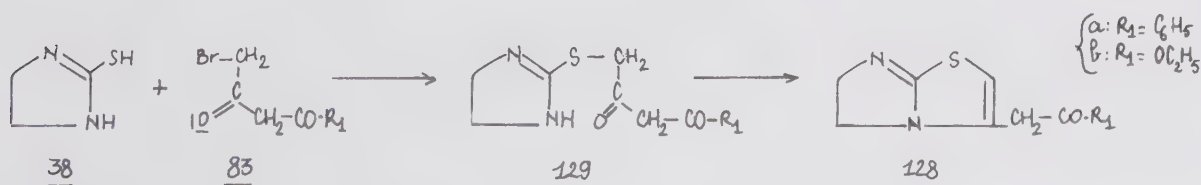
qui doit entraîner une stabilisation de la molécule sous une forme chargée (128₂) douée d'une certaine aromaticité et stériquement moins contrainte que la forme neutre (127).

Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur ce dernier point après avoir étudié le comportement de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) sur la mercapto-2 imidazoline car nous avons constaté des phénomènes de transposition assez voisins de ceux que nous venons de décrire et nous préférons donner une explication commune à ce sujet.



5.3. SECONDE PARTIE : SYNTHÈSES ET TRANSPOSITIONS DE DIHYDRO-5,6 IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES SUBSTITUÉS EN -3 PAR UNE CHAÎNE A GROUPEMENT CARBONYLE.

Nous avons vu dans le chapitre 1 que l'action directe du brome sur la benzoylacétone (82a) et l'acétylacétate d'éthyle (82c) conduisait préférentiellement aux composés bromés en ω (83a) et (83b) à la suite d'une migration de l'halogène en milieu acide. Nous nous sommes donc proposé de condenser l'éthylèneithiourée (38) avec la bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 (83a) et le bromo-4 oxo-3 butanoate d'éthyle ou ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) dans l'espoir de parvenir à des dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués par une chaîne carbonylée en 3 du cycle thiazole (128) a priori intéressants sur le point pharmacodynamique.



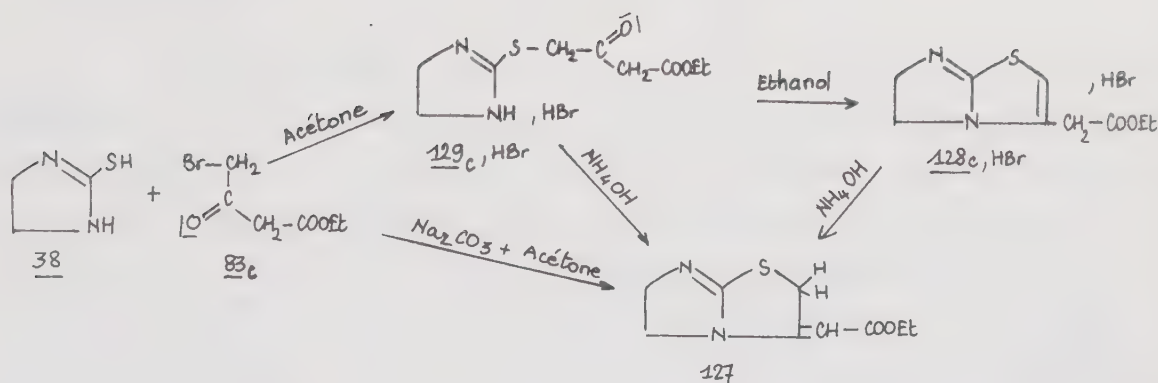
Le protocole opératoire mis en oeuvre est le même que précédemment; à température ambiante dans l'acétone, on obtient les produits de simple condensation au niveau de l'atome de soufre; ainsi on isole les bromhydrates de la [(dihydro-4,5 imidazolyl-2)thio]-4 phényl-1 butanedione-1,3 (129a,HBr) et du [(dihydro-4,5 imidazolyl-2)thio]-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (129c,HBr) après un temps de contact très court. En effet, si l'on maintient les composés réactionnels (38) et (83) durant plus de 6 heures, la cyclisation en dihydroimidazothiazoles est réalisée.

Par chauffage de (129a,HBr) et de (129c,HBr) dans l'éthanol à reflux, on parvient aux bromhydrates de benzoylméthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (128a,HBr) et de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c,HBr). Si l'on opère dans l'éthanol à reflux la condensation de l'éthylèthiourée et des composés dicarboxylés ω halogénés (83), on isole logiquement en une seule étape les dihydroimidazothiazoles (128) sous forme de bromhydrates.

Par action de l'ammoniaque sur une suspension ou une solution aqueuse des deux bromhydrates (128,HBr) on obtient des bases qui ne correspondent pas à la formule attendue, bien que les analyses centésimales soient satisfaisantes. En effet, les spectres R.M.N. du proton permettent de voir que les bromhydrates (128,HBr) et les bases qu'ils donnent n'ont pas la même structure fondamentale.

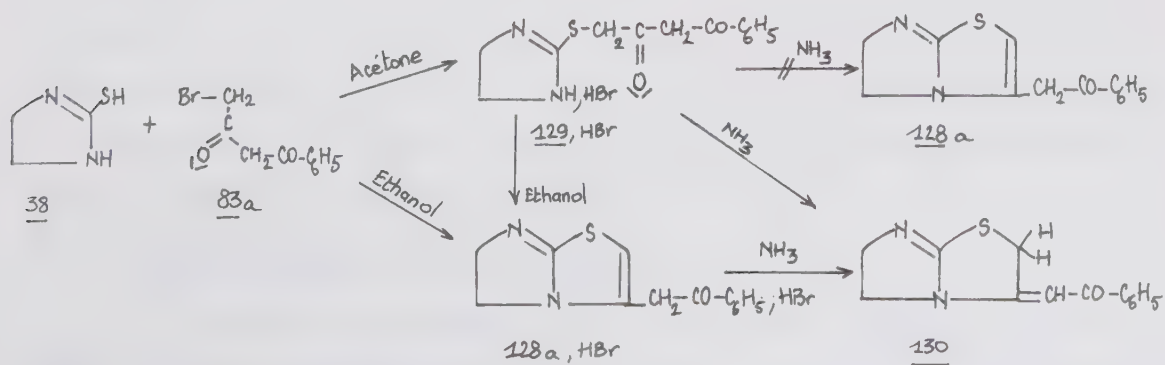
5.3.1. CAS OU R_1 est un reste éthoxy.

Nous avons constaté que la base isolée après action de l'ammoniaque sur (128c,HBr) n'est autre que (127), c'est à dire le [tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle déjà obtenu par action de l'ammoniaque sur (127,HBr) (cf. 5.2.2.2.). (127) peut être également obtenue en traitant par l'ammoniaque le bromhydrate de [(dihydro-4,5 imidazolyl-2 thio)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (129c,HBr) ou encore en condensant l' ω bromoacétylacétate d'éthyle avec l'éthylèthiourée (38) en présence de carbonate de sodium. Il faut donc conclure de ces expériences que des transpositions sont survenues au cours de l'alcalinisation du milieu, condition qui semble nécessaire pour que l'on observe la création d'une double liaison exocyclique 3-3'.



5.3.2. CAS OU R_1 EST UN RESTE PHENYLE.

Nous observons un phénomène analogue à celui que nous avons observé précédemment à partir des esters. Le spectre R.M.N. du proton de la base formée par action de l'ammoniaque sur (128a, HBr) présente à 5,05 ppm un doublet dont le couplage très fin ($J=1,5\text{Hz}$) correspond à deux protons tandis qu'à 6,00 ppm on trouve un triplet ($J=1,5\text{Hz}$) correspondant à un proton. L'emplacement de ces deux signaux est tout à fait analogue à celui observé dans le cas du [tétrahydro-2, (3H), 5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127). Nous pouvons donc en déduire que l'action de l'ammoniaque sur (128a, HBr) conduit au benzoyl-méthylidène-3 tétrahydro-2, (3H), 5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (130). Cette affirmation est corroborée par l'expérience suivante : quand on fait agir l'acide bromhydrique naissant sur cette base (130), on obtient le bromhydrate correspondant (130, HBr) et non (128a, HBr) dont on était initialement parti.



5.4. TROISIEME PARTIE : DISCUSSION SUR LE MECANISME DES TRANSPOSITIONS PRECEDENTES.

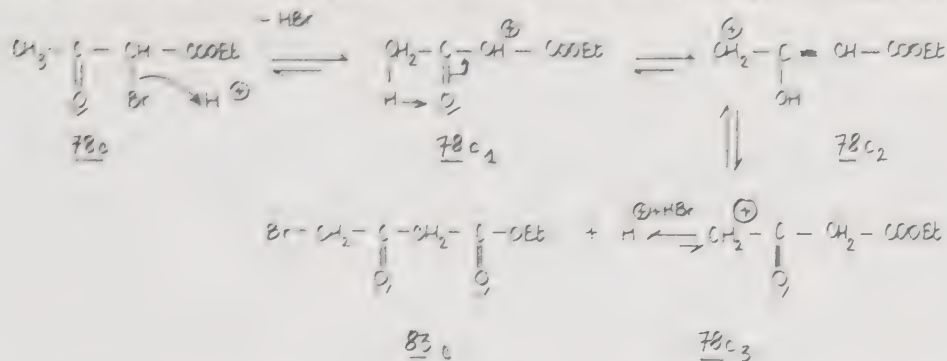
Nous avons donc observé, d'une part, une transposition du bromhydrate de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3 acétate d'éthyle (128c,HBr) en [tétrahydro-2, (3H), 5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127) et du bromhydrate de benzoylméthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (128a,HBr) en benzoylméthylidène-3 tétrahydro-2, (3H), 5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (130) lors du traitement en milieu alcalin par migration de la double liaison, qui d'intracyclique devient exocyclique et, d'autre part, au cours de la condensation de l' α bromoacétylacétate d'éthyle (78c) avec l'éthylènethiourée (38) une migration apparente de l'atome d'halogène de la position α à la position ω . Ceci conduit à l'obtention du bromhydrate de [tétrahydro-2, (3H), 5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127,HBr) et non à celui de l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c), comparable au composé obtenu par BLACKSHIRE et SHARPE (24) avec comme matière première l' α chloracétylacétate d'éthyle (78d).

Nous nous proposons dans cette troisième partie d'interpréter ces phénomènes. Il nous est apparu que toute explication ne saurait être valable que si elle est très générale, c'est à dire qu'elle englobe non seulement toutes les transpositions observées par nous même mais également les migrations bien connues de l'halogène de la position α à la position ω dans les esters acétylacétiques et vice versa. Or, on sait que les isomérisations des esters acétylacétiques ($\alpha \rightarrow \omega$) halogénés sont conditionnées par l'acidité du milieu (77, 78, 125). Il était donc logique de voir si l'influence des ions H^+ ou d'un agent basique dans le milieu ne pourrait rendre compte des phénomènes expérimentaux relatés dans notre travail. Cette hypothèse nous a permis d'échaffauder la théorie cohérente exposée ci-dessous et qui sera évidemment divisée en deux parties : transpositions en milieu acide- transpositions en milieu alcalin.

5.4.1. TRANSPOSITIONS EN MILIEU ACIDE.

Pour rendre compte de la facilité avec laquelle l'atome de brome migre de la position α à la position ω lorsque le milieu est acide

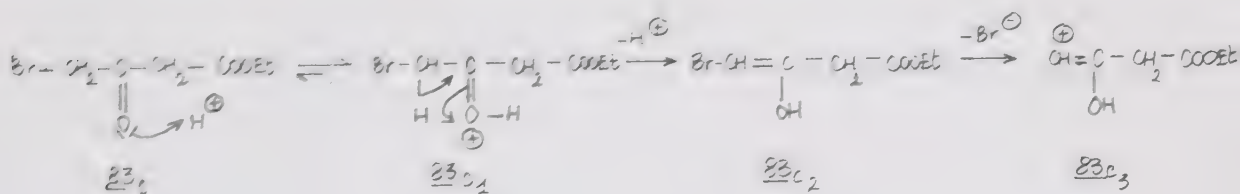
(HBr) nous avons proposé le mécanisme suivant (cf. chapitre 1 : § 1.2.1.):



Le proton libéré par l'acide bromhydrique formé au cours de la substitution électrophile d'un hydrogène méthylénique par le brome arracherait l'atome de brome situé en α du carbonyle estérique, créant ainsi un carbocation secondaire ($78c_1$) qui pourrait exister sous une forme tautomère ($78c_2$) avec un carbocation primaire. La forme tautomère cétonique de ($78c_2$), ($78c_3$) pourrait capter à nouveau l'atome de brome et conduire à l'ester ω bromé ($83b$).

La forme la plus réactionnelle de l' α bromoacétylacétate d'éthyle en milieu acide serait donc ($78c_2$) qui ferait apparaître un carbocation en ω et une forme énolique avec une double liaison en α, β de la fonction ester.

Il est également possible d'envisager quelle est la forme tautomère énolique probable de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle en milieu acide.

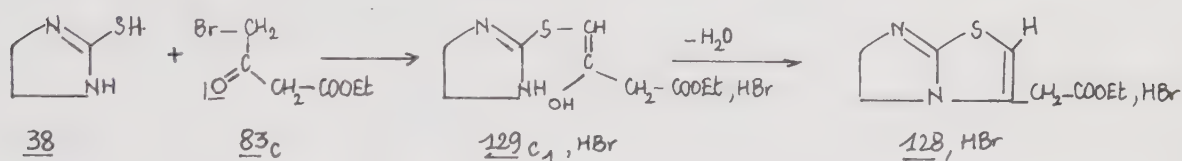


Le proton se fixerait classiquement sur l'oxygène du carbone cétonique. L'ion oxonium ($83c_1$) ainsi formé conduirait à la forme tautomère énolique ($83c_2$) ; celle-ci par perte de l'atome de brome donnerait naissance au carbocation ($83c_3$) isomère de ($78c_2$).

Lors des synthèses relatives dans le présent travail, si le milieu réactionnel est ou devient acide (tel est le cas au cours de la condensation de ces esters halogénés avec l'éthylènethiourée par suite

de la libération inévitable de l'acide bromhydrique), il est logique de prévoir la formation des composés suivants :

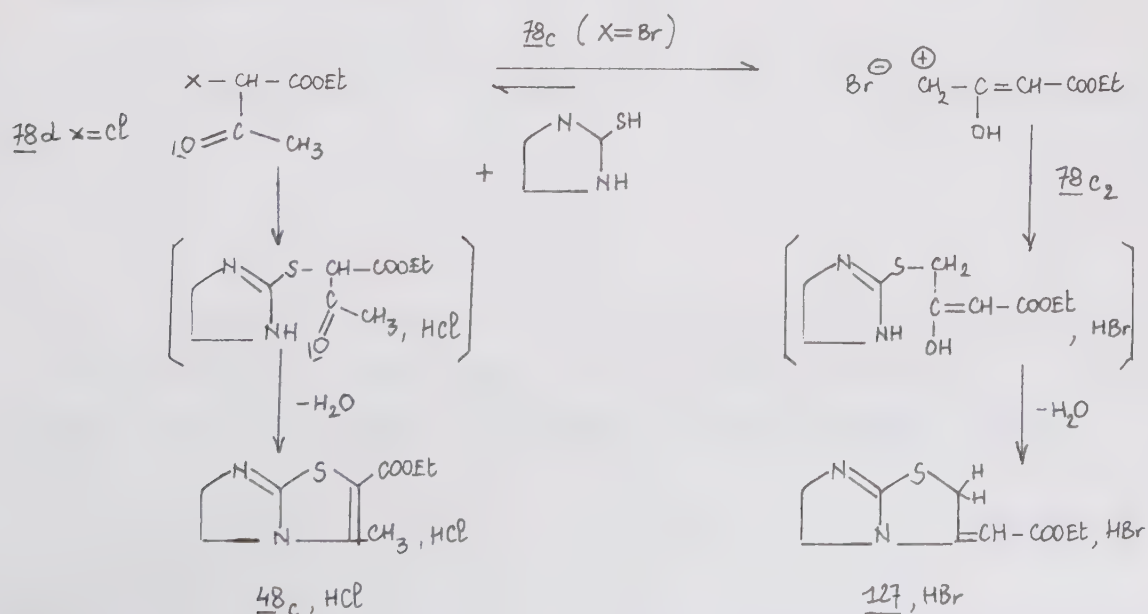
5.4.1.1. Cas de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c).



Si l'on admet que la forme réactionnelle de cet ester est du type (83c₃), on doit obtenir le bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c, HBr) par cyclisation du composé imidazolinique intermédiaire (129, HBr) sous sa forme énolique (129c₁). Ceci est en accord avec les résultats expérimentaux.

5.4.1.2. Cas de l' α bromoacétylacétate d'éthyle (78c) et de l' α chloroacétylacétate d'éthyle (78d).

D'une manière générale on pourrait admettre que les esters β cétoniques α halogénés sont en équilibre avec une forme tautomère de type (78₂). Dans le cas de l' α bromoacétylacétate d'éthyle, nous avons vu qu'il s'effectue une transposition (78c $\rightarrow$ 83c) impliquant le passage par la forme énolique (78c₂). En revanche, dans le cas de l'ester α chloré, cette transposition ($\alpha \rightarrow \omega$) ne s'observe pas ; il est donc logique d'admettre que l' α chloroacétylacétate d'éthyle n'a pas facilement tendance à prendre une forme énolique et donc qu'il réagira sous sa forme cétonique (78d). Par conséquent, nous aurons les deux voies réactionnelles suivantes :

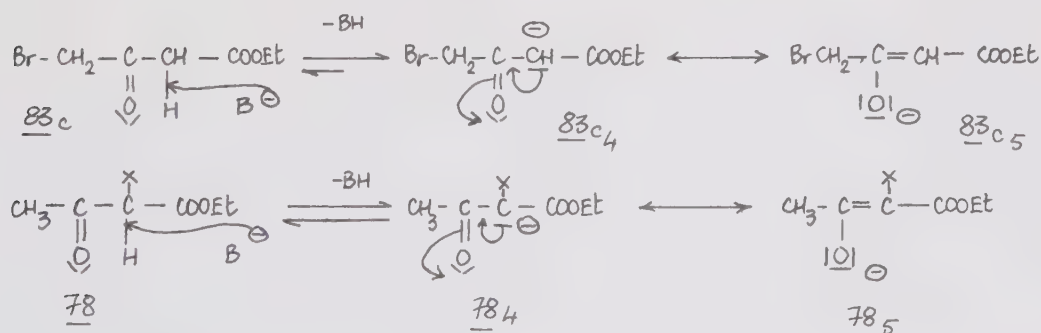


L' α chloroacétylacétate d'éthyle (78d), après condensation sur l'éthylèneéthiourée (38) au niveau du groupement thiol, doit conduire à un composé à noyau thiazole ouvert (non isolé) qui réagit ensuite sous une forme tautomère énolique pour donner naissance, après déshydratation, au chlorhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c, HCl). Selon un processus réactionnel comparable, l' α bromoacétylacétate d'éthyle (78c) réagissant sous sa forme tautomère (78c₂) doit conduire au bromhydrate de [tétrahydro-2, (3H), 5, 6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127, HBr) avec une transposition apparente.

Expérimentalement, nous avons obtenu respectivement (48c, HCl) et (127, HBr) en accord avec les mécanismes que nous proposons en milieu acide, ce qui implique, par conséquent, si ces derniers sont exacts que l'atome de soufre ne modifie pas l'orientation des énolisations.

5.4.2. TRANSPOSITIONS EN MILIEU ALCALIN.

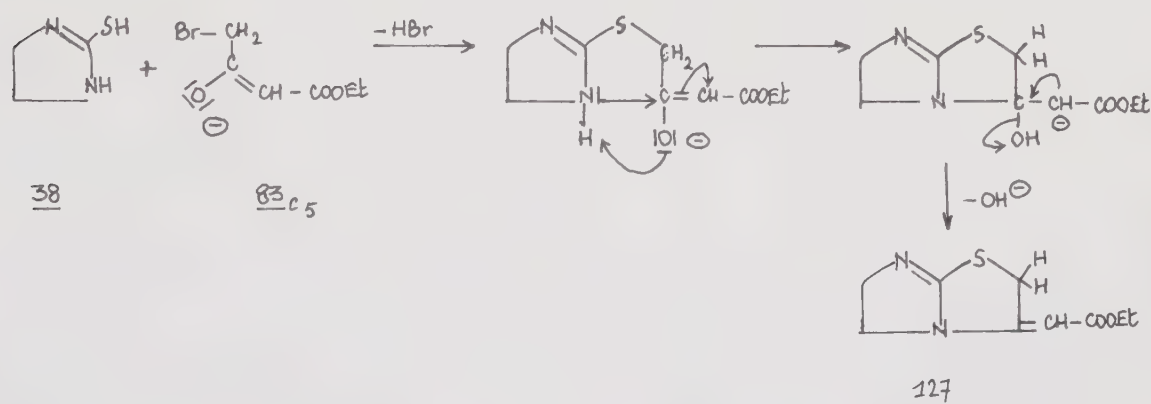
Les schémas réactionnels précédents ne sont plus valables en milieu alcalin et il faut envisager de nouvelles possibilités de tautomérie. Si nous appelons $B^{\ominus}$ l'agent nucléophile induit par l'introduction d'une base (NH_3 ou Na_2CO_3), il devrait se produire les réactions suivantes à partir des esters acétylacétiques ω et α halogénés.



Dans les deux cas nous admettons classiquement que l'hydrogène porté par le carbone compris entre les deux carbonyles est le plus "acide" donc le plus mobile. La forme énolique tautomère du dérivé ω

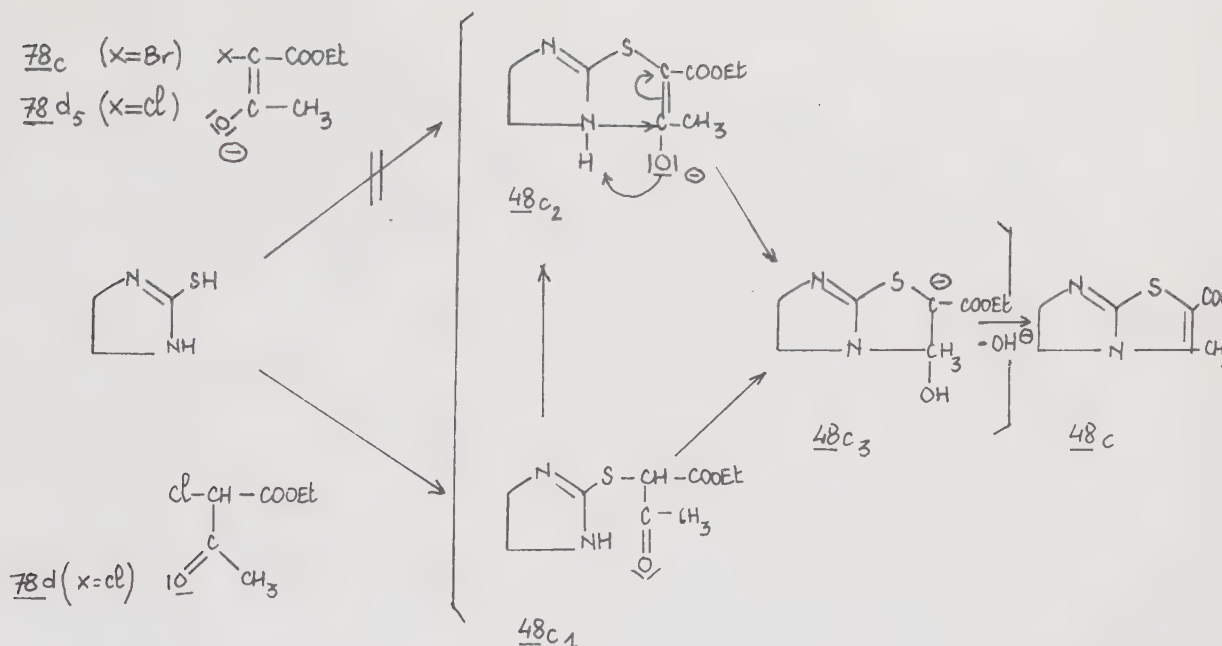
bromé serait alors réactionnelle (83c₅), alors que (78₅) formée à partir d'un ester α halogéné (78) ne l'est pratiquement pas car l'atome d'halogène porté par un carbone en hybridation sp^2 ne possède pas une grande mobilité (halogène de type vinylique).

Donc, lorsque l'on condense en présence de carbonate de sodium l' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) avec l'éthylèthiourée (38), il est logique que se produise facilement la chaîne réactionnelle suivante :



L'expérience confirme effectivement l'obtention du [tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3]acétate d'éthyle (127).

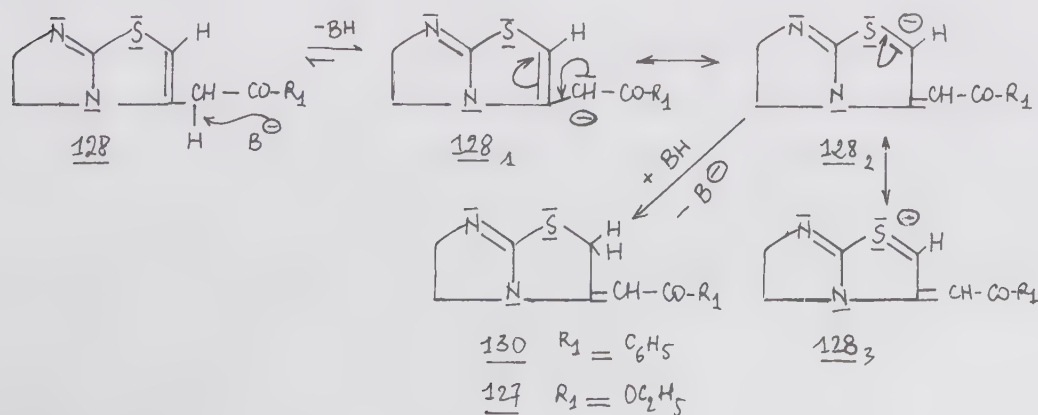
Dans le cas d'un ester α halogéné (78) la nature de l'halogène et les conditions opératoires modifient le comportement vis-à-vis de l'éthylèthiourée. Ainsi, l' α bromoacétylacétate d'éthyle (78c) en présence de carbonate de sodium à chaud ou à froid et l'ester α chloré (78d) à chaud existeraient sous une forme tautomère (78₅) peut réactionnelle. La condensation avec l'éthylèthiourée s'avère impossible dans ces conditions comme le confirme l'expérience. En revanche, l' α chloroacétylacétate d'éthyle (78d), à température ambiante dans l'acétone et en présence de carbonate de sodium, réagit sous sa forme cétonique (78) et conduit, après condensation avec l'éthylèthiourée (38), à l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c). Le mécanisme proposé est le suivant :



La condensation de l' α chloroacétate d'éthyle (78d) à température ambiante dans l'acétone conduirait, dans une première étape, à un dérivé de condensation non cyclisé (48c₁). Ce dernier pourrait alors s'écrire sous une forme tautomère énolique (48c₂) qui ne peut être directement obtenue par action de (78₅) sur l'éthylène-thiourée. Par cyclisation résultant d'un transfert circulaire à quatre centres, on obtiendrait un carbanion (48c₃) qui, par élimination d'un ion hydroxyle, conduirait à l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c).

5.4.3.

Enfin, la transposition qui se produit quand on fait agir l'ammoniaque sur les bromhydrates de benzoylméthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (128a,HBr) et de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c,HBr) peut être expliquée si l'on admet les mécanismes suivants :



La présence de l'ion $B^{\ominus}$ favoriserait, par arrachement d'un proton situé sur le méthylène en α du carbonyle cétonique ou estérique, selon un mécanisme analogue à celui que nous venons de décrire pour expliquer la tautomérisation des esters acétylacétiques halogénés en milieu alcalin, la formation d'un carbanion (128₁). Celui-ci pourrait exister sous des formes mésomères (128₂) et (128₃) faisant apparaître la charge négative sur le carbone en 2 du cycle thiazole ou sur l'atome de soufre lui-même. Cet élément pourrait alors prendre une structure avec décet. Il en résulterait une attirance des électrons vers le carbone en 2 du cycle thiazole compensant l'attraction de l'oxygène du carbonyle estérique ou cétonique. La forme tautomère (128₂), plus réactionnelle, conduirait alors à la formation de benzoylméthylidène-3 tétrahydro-2, (3H), 5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (130) et de [tétrahydro-2, (3H), 5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127) après fixation d'un proton.

La formation de dérivés où la double liaison est extracyclique est donc expliquée par ce mécanisme. Il semble d'ailleurs que les composés de ce type soient plus stables que ceux à noyau thiazole aromatique. En effet, l'action de l'acide bromhydrique sur (127) et (130) conduit aux sels correspondants (127,HBr) et (130,HBr) sans qu'il se produise de modification structurale. Il faut donc admettre que les formes (127) et (130) sont les plus stables, que le milieu soit acide ou alcalin. Or, ceci est logique si l'on tient compte du fait que, dans un noyau pentagonal, les formes à double liaison extracyclique sont thermodynamiquement favorisées par rapport aux formes à double liaison intracyclique et ceci pour des raisons de contraintes stériques (I. STRAIN de BROWN) (19, 30, 31, 161).

Par ailleurs, le déblindage des protons C_2 dans les composés (127) et (130), révélé par l'étude des spectres R.M.N. protonique (cf. 5.2.2.2. et 5.3.2.), doit, nous l'avons vu (cf. 5.2.2.2.2.), entraîner une stabilisation de la molécule sous une forme chargée de type (128₂) douée d'une certaine aromaticité. Ces raisons électroniques militent donc en faveur de la plus grande stabilité de (128₂) par rapport à (128₁) comme le font les raisons stériques. En effet, les contraintes de (128₂) comme celles de (127) et (130) sont faibles du fait de l'absence d'effet d'éclipse et de la liaison intracyclique présente dans (128). De plus, la

tension provoquée par l'accolement du cycle thiazole avec un cycle imidazoline doit certainement jouer un rôle pour provoquer la déstabilisation des formes (128) et leur transformation aisée en (127) et (130), puisque, en série thiazolique simple (synthèses à partir de la thiourée et les composés dicarbonylés halogénés), nul n'a jamais observé de transpositions analogues.

5.5. CONCLUSION

En conclusion de ce chapitre, nous dirons que l'obtention de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués sur le cycle thiazole par une chaîne estérique ou cétonique à partir de l'éthylénethiourée paraît plus aisée que si l'on utilise comme matière première les amino-2 thiazoles étudiés précédemment dans le chapitre 3. Nous avons confirmé l'intérêt des β dicétones et des esters β cétoniques halogénés dans les synthèses de ce type. Enfin, nous avons pu observer plusieurs phénomènes de transposition dus, sans doute, d'une part, à des migrations d'halogène et en particulier de brome dans les molécules d'esters β cétoniques halogénés utilisés comme matière première et, d'autre part, au fait que les dérivés imidazothiazoliques obtenus présentent un caractère partiellement aromatique et tendent à adopter la structure thermodynamiquement la plus stable avec une liaison exocyclique. Grâce à l'utilisation de la R.M.N. du carbone 13 nous avons pu déterminer les structures de certains composés dans lesquels les problèmes posés ne pouvaient être résolus à l'aide des méthodes spectrales usuelles, I.R. ou R.M.N. protonique.

T R O I S I E M E P A R T I E

PARTIE EXPERIMENTALE

I - GENERALITES

Les points de fusion instantanés ont été déterminés au banc de KOFLER.

Les spectres infra-rouge ont été réalisés sur un appareil MICROSPEC BECKMANN en ce qui concerne les spectres dit de " routine " et sur un spectrophotomètre I.R. 24 BECKMAN après compression en pastille de KBr pour les dérivés solides. Dans le cas de composés liquides, les enregistrements ont été effectués sur un échantillon placé entre deux lames de KBr sans solvant ni compensation.

Les spectres R.M.N. ont été réalisés en solution dans le deutérochloroforme ou le diméthylsulfoxyde deutérié (cas de certaines bases et de tous les chlorhydrates et bromhydrates) sur un spectrophotomètre VARIAN T 60 en ce qui concerne les protons et sur un spectrophotomètre VARIAN X L 100 en ce qui concerne le carbone 13. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au T.M.S. ($\delta = 0$) utilisé comme étalon interne.

Les analyses centésimales ont été effectuées au service central de microanalyse du C.N.R.S.

Afin de clarifier l'exposé des méthodes synthétiques utilisées et l'énoncé des constantes physiques des composés obtenus, il nous paraît logique de reprendre l'ordre des chapitres de la seconde partie. Toutefois auparavant nous nous proposons de décrire les principaux modes opératoires que nous avons retenus afin d'éviter des redites inutiles.

Les méthodes générales utilisées afin de synthétiser les produits de condensation entre l'amino-2 thiazole, l'amino-2 thiazoline, la mercapto-2 imidazoline et la thiourée, d'une part et les composés carbonylés halogénés, d'autre part, sont les suivantes :

1.1. PROCEDE I.

Un mélange équimoléculaire des deux réactifs, en solution ou en suspension dans l'acétone, est maintenu sous agitation plusieurs heures (6 à 48 heures) à température ambiante. Un précipité amorphe ou cristallin se forme plus ou moins rapidement et s'intensifie par refroidissement. On l'isole alors par filtration, suivie d'un lavage à l'acétone froid. L'halogénure ainsi obtenu est recristallisé dans un solvant approprié (éthanol, acétate d'éthyle, eau). Afin d'obtenir la base correspondante on opère de différentes manières

1.1.1. PROCEDE 1a.

Après mise en suspension ou dissolution de l'halogénure organique dans l'éthanol, on fait barboter un courant d'ammoniac jusqu'à légère alcalinité du milieu. Après élimination de l'éthanol sous pression réduite, le résidu repris par de l'acétone abandonne un précipité d'halogénure d'ammonium que l'on élimine par filtration. La phase acétonique est concentrée sous vide et abandonne la base correspondante à l'halogénure initial. Celle-ci est recristallisée de l'éthanol, de l'eau, de l'acétate d'éthyle ou de tout autre solvant approprié.

1.1.2. PROCEDE 1b.

Après mise en suspension ou dissolution dans le minimum d'eau, l'halogénure organique obtenu selon I est traité par une solution d'ammoniaque jusqu'à légère alcalinité. Deux cas peuvent alors se produire :

a) La base ainsi libérée est soluble dans l'eau. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois par du chloroforme ou de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre de la solution organique obtenue on chasse le solvant sous pression réduite; il reste un résidu plus ou moins cristallisé constitué par la base.

b) La base est insoluble dans l'eau. Il se forme, après addition d'ammoniaque, un précipité instantané que l'on isole par filtration et lave à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Le précipité est ensuite recristallisé dans un solvant approprié.

Le procédé I est principalement utilisé pour synthétiser des composés non cyclisés. Afin de préparer les dérivés imidazothiazoliques ou thiazoliques cyclisés, il est possible d'utiliser les protocoles opératoires suivants (II, III et IV) :

1.2. PROCEDE II.

L'halogénure organique obtenu selon le procédé I est chauffé dans l'éthanol à reflux pendant quelques heures (1 à 6 heures). Par refroidissement ou après concentration du solvant il se forme un précipité cristallin. Ce dernier isolé par filtration est lavé au moyen d'acétone froid. On recristallise de l'éthanol le plus souvent.

Afin d'obtenir la base correspondante on utilise l'un des deux modes opératoires précédemment décrits (Ia et Ib).

1.3. PROCEDE III.

Par chauffage dans l'éthanol à reflux d'un mélange équimoléculaire de composé carbonylé halogéné d'une part, et d'amino-2 thiazole, d'amino-2 thiazoline, de mercapto-2 imidazoline ou de thiourée, d'autre part, pendant 2 à 6 heures, on obtient après refroidissement ou concentration du solvant l'halogénure du dérivé imidazothiazolique ou thiazolique cyclisé. Après filtration et lavage à l'acétone celui-ci est traité comme il est décrit précédemment afin d'obtenir la base correspondante.

1.4. PROCEDE IV.

Dans certains cas il est possible de synthétiser, au sein même du milieu réactionnel, le dérivé carbonylé α halogéné (principalement cétonique). Ainsi, un mélange équimoléculaire de dérivé carbonylé, de

N-bromosuccinimide et de thiourée (ou d'hétérocycle) est chauffé dans l'éthanol à reflux pendant 2 à 4 heures. Après élimination du solvant le résidu repris par de l'acétone abandonne un précipité constitué par le bromhydrate du dérivé thiazolique ou imidazothiazolique cyclisé. On l'isole par filtration et lave intensivement à l'acétone froid afin d'éliminer le succinimide formé qui, soluble dans l'acétone, se retrouve dans les eaux de lavage. Afin d'obtenir la base correspondante, on opère selon Ia ou Ib.

II - PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE I.

2.1. Halogénures d'acylméthyl-3 imino-2 thiazolines (75,HX).

0,1 mole d'amino-2 thiazole (10g) et 0,1 mole d' ω bromoacétophénone (19,9g) ou de chloracétone (8cm³) placés dans 100 cm³ d'acétone sont traités selon I pendant respectivement 12 et 48 heures.

2.1.1. Bromhydrate de benzoylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75a,HBr).

Déjà préparé par KICKHOFEN et KROHNKE avec l'acétone comme solvant et à chaud (104).

C₁₁H₁₀N₂OS,HBr recristallisé dans l'éthanol (Rdt. 85%) F 200-201° ;
litt. (104) F 197-198°.

2.1.2. Chlorhydrate d'acétylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75b,HCl).

Recristallisé du méthanol (Rdt 70%) F 200° (déc.)

Analyse C₆H₈N₂OS,HCl

Calc. %	C	37,40	H	4,67	N	14,55	O	8,32	S	16,62	Cl	18,43
Tr.		37,05		4,87		14,36		8,54		16,70		18,32

I.R. : 3100 cm⁻¹ (ν NH₂⁺) ; 1710 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1550 cm⁻¹ (ν C=N⁺).

2.2. Acylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75).

Les halogénures précédents (75a,HBr) et (75b,HCl) sont traités par l'ammoniaque en solution aqueuse selon Ib.

2.2.1. Benzoylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75a)

$C_{11}H_{10}N_2OS$ recristallisé du méthanol (Rdt 75%) F 127-129° ;
litt. (166) 128-129,5°.

2.2.2. Acétylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75b).

Recristallisé de l'éthanol (Rdt 60%) F 49-50°

Analyse $C_6H_8N_2OS$

Calc % C 46,15 H 5,13 N 17,95 O 10,25 S 20,51

Tr. 45,85 5,38 17,78 10,54 20,32

I.R. : 3350 cm^{-1} ($\nu =NH$) ; 1720 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1560 cm^{-1} ($\nu C=N$).

2.3. Acétylamino-2 thiazole (79).

a) Premier procédé.

10g (0,1 mole) d'amino-2 thiazole sont lentement additionnés de (0,1 mole) de chlorure d'acétyle. On observe la formation instantanée d'un précipité que l'on isole par filtration et lave abondamment à l'acétone froid. On obtient le chlorhydrate d'acétamido-2 thiazole que l'on dissout dans le minimum d'eau. Après addition d'ammoniaque jusqu'à légère alcalinité il se forme un précipité immédiat que l'on isole par filtration et lave à l'eau froide jusqu'à neutralité des eaux de lavage.

$C_5H_5N_2OS$ recristallisé de l'eau (Rdt 65%) F 207-209° ; litt. (104) 203°, (139) 206,5 - 207°.

b) Second procédé.

Selon KICKHOFEN et KROHNKE (104). (Rdt 85%) F 206-208° ;
litt (104) 203°.

2.4. Acétylimino-2 acylméthyl-3 thiazolines (76).

a) Premier procédé

0,05 mole d'acylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75) sont placés 3 heures dans un excès d'anhydride acétique (30 cm^3) au bain marie bouillant. Par refroidissement on obtient un précipité que l'on isole par filtration

et lave à l'éther éthylique. Un second jet de produit est obtenu par concentration des eaux mères.

2.4.1. Acétylimino-2 benzoylméthyl-3 thiazoline (76a).

$C_{13}H_{12}N_2O_2S$ recristallisé du méthanol (Rdt 55%) F 143-144°; litt. (94) 140-141°

Egalement obtenu par KICKHOFEN et KROHNKE (104) par action d'anhydride acétique et d'acétate de potassium sur (75a,HBr) suivie d'une alcalinisation par la triéthylamine (F 151°).

2.4.2. Acétylimino-2 acétylméthyl-3 thiazoline (76b).

Recristallisé de l'hexane (Rdt 40%) F 52°

Analyse $C_8H_{10}N_2O_2S$

Calc %	C 48,48	H 5,05	N 14,14	O 16,16	S 16,16
Tr.	48,32	5,24	13,98	16,45	16,05

I.R. : 1740 et 1710 cm^{-1} (ν C=O) ; 1545 cm^{-1} (ν C=N) ; 1220 cm^{-1} (ν C-O).

b) Second procédé.

0,02 mole d'acétylimino-2 thiazoline (2,85g) et 0,02 mole cétone α halogénée sont chauffés 3 heures dans l'éthanol à reflux. Après concentration et reprise par de l'acétone froid il se forme un précipité que l'on isole par filtration et lave à l'acétone.

2.4.3. Bromhydrate d'acétylimino-2 benzoylméthyl-3 thiazoline (76a,HBr).

$C_{13}H_{12}N_2O_2S$,HBr également obtenu par KICKHOFEN et KROHNKE (104) à partir des mêmes réactifs en chauffant 18 heures dans le toluène.

Recristallisé de l'éthanol (Rdt 70%) F 228-231° ; litt. (104) 229-230°.

(76a,HBr) est traité selon Ib et donne naissance à la base correspondante (76a). (Rdt total 65%).

2.4.4. Bromhydrate d'acétylimino-2 acétylméthyl-3 thiazoline (76b,HBr).

$C_8H_{10}N_2OS, HBr$ F 193-194°; litt. (91) 194-195°.

2.5. Bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c,HBr).

0,1 (10g) d'amino-2 thiazole et 0,1 mole de bromacétate d'éthyle (11 cm³) sont traités selon I dans 100 cm³ d'acétone ou selon III dans 50 cm³ d'éthanol à reflux pendant 2 heures.

Recristallisé de l'éthanol (Rdt 75 à 80%) F 168-170°.

Analyse $C_7H_{11}N_2O_2S, HBr$

Calc % C 31,46 H 4,12 N 10,48 O 11,98 S 11,98 Br 29,96

Tr. 32,14 4,26 10,30 11,79 11,55 29,51

I.R. : 3000 cm⁻¹ (ν =NH₂⁺) ; 1730 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1560 cm⁻¹ (ν C=N⁺) ; 1240 cm⁻¹ (ν C-O).

HCl: litt. (63) F 182-183°.

2.6. Ethoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c).

Après dissolution du bromhydrate précédent dans l'eau et addition immédiate d'ammoniaque suivie d'une rapide extraction par le chloroforme (selon Ib) (Rdt 45%) F 58-61°.

I.R. 3200 cm⁻¹ (ν =NH) ; 1720 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1560 cm⁻¹ (ν C=N) ; 1200 cm⁻¹ (ν C-O).

2.7. Dihydro-5,(6H), imidazo (2,1-b) thiazolone-6 (80).

Par action prolongée (48 heures environ) de l'ammoniaque sur une solution aqueuse de bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c,HBr) suivie d'une extraction au moyen de chloroforme on obtient une solution jaune foncé que l'on concentre sous pression réduite après séchage sur sulfate de sodium anhydre. On obtient une huile orange foncé qui abandonne par refroidissement des cristaux F 178-180° (déc.).

Analyse $C_5H_4N_2OS$

Calc % C 42,85 H 2,85 N 20,00 O 11,43 S 22,86

Tr. 43,09 3,20 19,55 11,68 22,37

I.R.: 3200 cm^{-1} (ν OH, large) ; 1670 cm^{-1} (ν C=O) ; 1460 cm^{-1} (ν C=N).

2.8. Acétylimino-2 éthoxycarbonylméthyl-3 thiazoline (76c).

a) Premier procédé.

3,72g (0,02 mole) d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c) sont chauffés pendant 3 heures avec un excès d'anhydride acétique (30 cm^3) au bain marie bouillant. Après refroidissement de la solution, aucun précipité n'apparaissant, on chasse sous pression réduite l'excès d'anhydride acétique puis reprend par une solution aqueuse de carbonate de sodium jusqu'à neutralité. Après extraction au moyen de chloroforme et concentration de la phase organique on obtient une masse cristalline F $75-77^\circ$. (Rdt 40%).

Analyse $C_9H_{12}N_2O_3S$

Calc % C 47,36 H 5,26 N 12,28 O 21,05 S 14,04

Tr. 47,75 5,38 12,10 20,74 14,60

I.R. : 1745 cm^{-1} (ν C=O) ; 1600 cm^{-1} ; 1490 cm^{-1} ; 1220 cm^{-1} (ν C-O)

R.M.N. : 1,30 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7Hz ; 2,25 ppm:s. CH_3 ; 4,30 ppm:q. CH_2 (Et), J = 7 Hz ; 4,90 ppm:s. $\underline{CH_2}$ -COO Et ; 6,65 et 6,70 ppm: 2 doublets (2H thiazoliques) J = 5Hz.

b) Second procédé.

3,72g d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazole (0,02 mole), 2,72g (0,02 mole) d'acétate de sodium cristallisé, $0,5\text{ cm}^3$ d'anhydride acétique sont chauffés 2 heures au bain marie bouillant dans 20 cm^3 d'acide acétique. Après refroidissement on neutralise par une solution aqueuse de carbonate de sodium et l'on extrait au moyen de chloroforme. Après concentration de la solution chloroformique, le résidu repris par de l'hexane bouillant abandonne par refroidissement des cristaux blancs (Rdt 25%) F $76-77^\circ$ (sans dépression après mélange avec un échantillon authentique).

c) Troisième procédé.

Même protocole opératoire que le précédent mais à partir du bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c, HBr)

2.9. Acyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazoles (77).

a) Premier procédé.

0,01 mole d'acétylimino-2 acylméthyl-3 thiazoline (76), 1,36g (0,01 mole) d'acétate de sodium cristallisé, 0,5 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés dans 20 cm³ d'acide acétique 2 heures au bain-marie bouillant comme il est indiqué précédemment (cf. 2.8.b.)

b) Second procédé.

0,01 mole d'acylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75), 2,72g (0,02 mole) d'acétate de sodium et 0,5 cm³ d'anhydride acétique sont traités selon le même protocole dans 20 cm³ d'acide acétique.

c) Troisième procédé.

2g d'amino-2 thiazole (0,02 mole) et 0,02 mole d' α bromoacétyl-tone (78) sont traités selon III. Après mise en suspension des bromhydrates d'acylméthyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole de type (77, HBr) on traite par l'ammoniaque selon Ib.

d) Quatrième procédé.

0,02 mole d'amino-2 thiazole et 0,02 mole d'acétylacétone (82) sont chauffés dans l'éthanol à reflux en présence de 0,02 mole de N-bromosuccinimide selon IV.

e) Cinquième procédé.

Ce dernier est utilisé dans le cas où R₁ est un reste méthyle. Il consiste à cycliser selon II le bromhydrate d'(imino-2 thiazoliny-3)-3 pentanedione-2,4 (84b, HBr). Celui-ci est obtenu par condensation selon I d'un mélange équimoléculaire d'amino-2 thiazole et de bromo-3 pentanedione-2,4.

2.9.1. Benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77a).

Recristallisé de l'acétate d'éthyle (Rdt de 30 à 70%) F 156-158°.

Analyse $C_{13}H_{10}N_2OS$.

Calc % C 64,46 H 4,14 N 11,48 O 6,61 S 13,32

Tr. 64,78 4,53 11,28 6,98 13,12

I.R. : 1690 cm^{-1} (ν C=O) ; 1570 cm^{-1} (ν C=N).

R.M.N. : 2,25 ppm:s. CH_3 ; 6,70 et 7,05 ppm: 2 doublets (2H thiazoliques), J = 5Hz; 7,70 et 8,10 ppm: 2 massifs (3H et 2H phényles).

2.9.2. Bromhydrate de benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77a,HBr).

Recristallisé de l'éthanol F 230-235° (déc.).

Analyse $C_{13}H_{10}N_2OS, HBr$.

Calc.% C 48,29 H 3,40 N 8,67 O 4,96 S 9,91 Br 24,76

Tr. 48,40 3,57 8,46 5,23 9,67 24,71

I.R. : 2800 cm^{-1} ; 1690 cm^{-1} (ν C=O) ; 1220 cm^{-1} (ν C-O).

2.9.3. Acétyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77b).

Recristallisé de l'éthanol F 132-134°.

Analyse $C_8H_8N_2OS$

Calc % C 53,33 H 4,44 N 15,55 O 8,88 S 17,76

Tr. 53,13 4,67 15,43 8,97 17,54

I.R. : 1620 cm^{-1} (ν C=O) ; 1490 cm^{-1} ; 1370 cm^{-1} .

R.M.N. : 2,50 ppm:s. CH_3 ; 2,70 ppm:s. OCH_3 ; 6,95 et 8,45 ppm: 2d., J = 4Hz (2H thiazoliques).(Spectre n° 1).

2.9.4. Bromhydrate d'acétyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77b,HBr).

Recristallisé de l'éthanol F 228-230°

Analyse $C_8H_8N_2OS, HBr$

Calc % C 36,78 H 3,48 N 10,72 O 6,13 S 12,26 Br 30,65

Tr. 36,67 3,68 10,45 6,35 12,07 30,76

I.R. : 1630 cm^{-1} (ν C=O).

2.9.5. Bromhydrate d'α-amino-2 thiazoliny-3)-3 pentanedione-2,4 (84b, HBr).

F 230-232°

Analyse $C_8H_{10}N_2O_2S, HBr$

Calc.% C 34,40 H 3,94 N 10,04 O 11,47 S 11,47 Br 28,67

Tr. 34,25 4,12 9,78 11,67 11,23 28,54

I.R. : 3000 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}_2^+$) ; 1600 cm^{-1} large ; 1520 cm^{-1} ($\nu\text{ C=N}^+$).2.10 Ethoxycarbonyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77c).

a) Premier procédé.

A partir de 1'α bromoacétylacétate d'éthyle (78c). 0,02 mole (2g) d'α-amino-2 thiazole et 0,02 mole ($2,95\text{ cm}^3$) de (78c) sont chauffés pendant 6 heures dans 50 cm^3 d'éthanol à reflux. Après élimination du solvant le résidu est repris par de l'hexane bouillant. La solution est concentrée à 10 cm^3 environ puis refroidie. Il apparaît des cristaux blancs soyeux (Rdt 30%) F 108-109°.

Analyse $C_9H_{10}N_2O_2S$

Calc.% C 51,43 H 4,76 N 13,33 O 15,24 S 15,24

Tr. 50,90 4,75 12,88 15,35 15 18

I.R. : 1710 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1140 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O}$).

R.M.N. : 1,40 ppm:t. CH_3 éthyle, J = 7,5 Hz ; 2,60 ppm:s. CH_3 ; 4,40 ppm:q. CH_2 éthyle, J = 7,5 Hz ; 6,90 et 8,00 ppm : 2d., J = 5Hz (2H thiazoliques). (Spectre n° 2).

b) Second procédé.

A partir de 1'α chloroacétylacétate d'éthyle (78d). Même protocole que précédemment mais le temps de contact est porté à 48 heures (Rdt 25%) F 108° (sans dépression avec un échantillon précédent).

2.11. Composés β dicarbonylés α bromés de type (78).

0,10 mole de composés β dicarbonylés et 0,1 mole de N-bromosuccinimide (17,8g) sont chauffés dans 100 cm^3 d'éther à reflux pendant 2 à 4 heures. La solution initialement incolore se teinte en jaune pâle avec

persistance d'un insoluble blanc. Après refroidissement, on isole ce dernier par filtration et le lave à l'éther (il s'agit de succinimide). Le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à obtention d'une huile jaune plus ou moins visqueuse constituée par le dérivé de type (78). Afin d'améliorer les rendements de synthèses ultérieures, il n'est pas nécessaire d'essayer de purifier davantage ces composés par distillation (cf. 35).

2.11.1. Bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 (α bromobenzoylacétone (78a).

$C_{10}H_9BrO_2$. Huile jaune à température ambiante (Rdt 85%). Par conservation à $-18, -20^\circ$ il se forme des cristaux de point de fusion inférieur à 45° ; litt. (148 bis) $43-45^\circ$.

2.11.2. Bromo-3 pentanedione-2,4 (α bromoacétylacétone) (78b).

$C_5H_7BrO_2$ (Rdt. 80%). Huile jaune foncé se colorant en brun à la lumière, en accord avec la littérature (23, 209, 200, 181). Par refroidissement il se forme des cristaux de point de fusion inférieur à 45° ; litt. (23) F $23-24^\circ$, (181) F $29-29,5^\circ$.

Egalement obtenu par TAWARES et coll. (200) par action du brome sur l'acétylacétone en présence de soude et d'hypobromite de sodium.

2.11.3. Bromo-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (α bromoacétylacétate d'éthyle) (78c).

$C_6H_9BrO_3$ (Rdt. 85%). Huile jaune clair en accord avec les données de la littérature (216, 131).

Egalement préparé selon BLOMQUIST et BALDWIN (25) à partir du dicétène et du N-bromosuccinimide : Eb₂₅ $125-127^\circ$; litt. (72) Eb₁₅ $104-110^\circ$.

2.12. Composés dicarbonylés ω bromés de type (83).

0,1 mole de composé β dicarbonylé (82) en solution dans 50 cm³ de chloroforme sont lentement additionnés de 0,1 mole de brome (5,3cm³) dans 25 cm³ de chloroforme. L'addition nécessite une heure. Un léger échauffement se produit avec émission de vapeurs blanches (HBr). L'agitation est maintenue pendant 12 heures. Après dégazage sous pression réduite en

faisant passer un léger courant d'azote on chasse le chloroforme sous vide. On obtient une huile jaune plus ou moins visqueuse correspondant au composé de type (83).

2.12.1. Bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 (ω bromobenzoylacétone) (83a).

$C_{10}H_9BrO_2$ (Rdt 80%). Huile jaune brunissant à l'air.

2.12.2. Bromo-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (ω bromoacétylacétate d'éthyle) (83c).

$C_6H_9BrO_3$ (Rdt. 80%), liquide jaune clair.

Egalement préparé par BURGER et coll. par bromation directe de l'acétylacétate d'éthyle (35) selon un protocole proposé par CONRAD (53).

Litt. (26) Eb₁₅ 115-120°.

R.M.N. : 1,20 ppm : t. CH_3 (Et), J=7 Hz ; 3,85 ppm : s. CH_2 ; 4,20 ppm : q. CH_2 (Et), J = 7 Hz ; 4,50 ppm : s. CH_2 .

2.13. Benzoylméthyl-6 imidazo(2,1-b) thiazole (85a).

a) Premier procédé.

0,02 mole (2g) d'amino-2 thiazole et 0,02 mole de bromo-4 phényl-1 butanedione (83a) (4,18g) dissous dans 100 cm³ d'acétone sont traités selon I. On obtient le bromhydrate d'(imino-2 thiazolinyl-3)-4 phényl-1 butanedione-1,3 (86a,HBr) (Rdt 80%) F 204° (déc.).

Analyse $C_{13}H_{12}N_2O_2S, HBr$

Calc.% C	45,74	H	3,81	N	8,21	O	9,38	S	9,38	Br	23,46
Tr.	45,24		4,06		8,01		9,76		9,21		23,67

I.R. : 3020 cm⁻¹ (νNH_2^+) ; 1640 cm⁻¹ ($\nu C=O$) ; 1550 cm⁻¹ ($\nu C=N^+$).

Ce dernier traité selon II conduit au bromhydrate de benzol-méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (85a,HBr).

Recristallisé de l'éthanol (Rdt 80%) F 210-215° (déc.).

Analyse $C_{13}H_{10}N_2OS, HBr$.

Calc.% C	48,29	H	3,40	N	8,67	O	4,96	S	9,92	Br	24,76
Tr.	48,10		3,67		8,54		5,12		9,75		24,82

I.R. : 3100 cm⁻¹ ($\nu =NH^+$) ; 1670 cm⁻¹ ($\nu C=O$) ; 1580 cm⁻¹ ($\nu C=N^+$) ; 1200 cm⁻¹ ($\nu C \sim O$).

Recristallisé de l'éthanol F 138-140°

Analyse $C_9H_{10}N_2O_2S, HBr$

Calc % C 37,11 H 3,77 N 9,62 O 10,99 S 10,99 Br 27,49

Tr. 36,88 3,75 9,75 11,33 11,33 27,50

I.R.: 1750 cm^{-1} (ν C=O) ; 1190 cm^{-1} (ν C-O)

R.M.N. : 1,40 ppm:t. CH_3 (Et), J=7,5 Hz ; 4,20 ppm:s.(2H)- $\underline{CH_2}$ -COOEt ;
4,30 ppm:q. CH_2 (Et), J=7,5 Hz ; 7,80 et 8,40 ppm:2 doublets (2H thiazoliques),
J=5Hz ; 8,25 ppm:s. (1H imidazolique) ; 9,50 ppm:s. NH^+ . (Spectre n° 4).

Le bromhydrate d' [imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (85c,HBr), traité selon Ib suivi d'une extraction au moyen de chloroforme, conduit à (85c). Celui-ci se présente sous forme d'une huile jaune foncé (Rdt 70%).

Analyse $C_9H_{10}N_2O_2S$

Calc. % C 51,43 H 4,76 N 13,33 O 15,24 S 15,24

Tr. 50,95 4,87 13,22 15,45 15,12

I.R.: 1730 cm^{-1} (ν C=O).

R.M.N. : 1,25 ppm:t. CH_3 (Et), J=7 Hz ; 3,80 ppm:s.(2H)- $\underline{CH_2}$ -COOEt ;
4,30 ppm:q. CH_2 (Et), J=7Hz ; 6,80 et 7,55 ppm: 2 doublets (2H thiazoliques),
J=5Hz ; 7,45 ppm:s. 1H imidazolique .

b) Second procédé.

0,02 mole d' amino-2 thiazole (2g) et 0,02 mole d' ω bromoacétylacétate d'éthyle (2,90 cm^3) sont chauffés dans 50 cm^3 d'éthanol selon III. Après recristallisation de l'éthanol on obtient directement (85c,HBr) avec des rendements de l'ordre de 65-70%.

2.15. Chlorhydrate de l'acide [imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétique (85d,HCl).

Après dissolution de (85c) dans de l'acétone et action de l'acide chlorhydrique gazeux, il se forme lentement un précipité de F 114-118° (déc.).

Analyse $C_{7,8}H_{8,2}N_2O_3S, HCl$, (en fait $C_{7,6}H_{6,2}N_2O_2S, HCl, H_2O$).
 Calc. % C 35,66 H 3,39 N 11,89 O 20,38 S 13,58 Cl 15,07
 Tr. 35,94 4,03 11,74 19,41 13,55 15,05

I.R. : 3100 cm^{-1} (massif) ; 1700 cm^{-1} (ν C=O).

R.M.N. : 4,00 ppm:s. CH_2 ; 7,75 et 8,35 ppm: 2 doublets (2H thiazoliques), J = 5Hz ; 8,15 ppm:s. (1H imidazolique) ; 8,00 ppm:m. (large) NH^+ .

2.16. Imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 6 de type (54).

0,02 mole d'amino-2 thiazole et 0,02 mole de chloracétone ou de bromacétone sont chauffés dans l'éthanol à reflux selon III. Les halogénures correspondants sont traités par l'ammoniaque selon Ib pour donner naissance aux bases (54).

2.16.1. Phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (54a).

$C_{11}H_8N_2S$ recristallisé de l'éthanol (Rdt 75%) F $146-148^\circ$; litt. (104) $145-146^\circ$, (159) $146-147^\circ$, (36) 149° .

HBr. : F $126-128^\circ$; litt. (104) $123-124^\circ$,

2.16.2. Méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (54b).

Egalement obtenu par IWAI et HIROAKA (91) à partir du brome de propargyle.

$C_6H_6N_2S$. Liquide jaune foncé. Rdt 60%.

Litt. (91) Eb $0,15$ $81-85^\circ$, (138) Eb 2 100° .

HBr. : F $170-172^\circ$; litt. (91) $172-174^\circ$.

III - PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE II.

3.1. Acylméthyl-3 imino-2 thiazolidines (87).

0,05 mole (5,10g) d'amino-2 thiazoline et 0,05 mole de cétones α halogénées de type (43) sont traités selon I. On isole au sein de l'acétone les halogénures d'acylméthyl-3 imino-2 thiazolidines (87,HX) (Rdt 60-85%) que l'on transforme en bases correspondantes par action de l'ammoniaque selon Ib.

3.1.1. Benzoylméthyl-3 imino-2 thiazolidine (87a).

Recristallisé de l'éthanol F 68-70°; litt. (60bis) 67-68°.

Analyse	$C_{11}H_{12}N_2OS$	Calc. %	60,00	H 5,45	N 12,73	O 7,27	S 14,55
		Tr.	59,97	5,26	12,75	7,21	14,49

I.R. : 3300 cm^{-1} ($\nu =NH$) ; 1670 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1590 cm^{-1} ($\nu C=N$) ; 1200 cm^{-1} ($\nu C-O$).

HBr. (87a,HBr) : $C_{11}H_{12}N_2OS,HBr$; F 201-202°; litt. (166) 200°, (60bis) 205-206°.

I.R.: 3150 cm^{-1} , 3010 cm^{-1} ($\nu =NH_2^+$) ; 1690 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1650 cm^{-1} ; 1590 cm^{-1} ($\nu C=N^+$) ; 1220 cm^{-1} ($\nu C-O$).

3.1.2. Acétylméthyl-3 imino-2 thiazolidine, chlorhydrate (87b, HCl).

Recristallisé de l'éthanol (Rdt 65%) ; F 189-191°.

Analyse $C_6H_{10}N_2OS, HCl$

Calc.% N 16,82 Cl 21,32

Tr. 16,45 21,16

I.R. : 3100 cm^{-1} ($\nu =NH_2^+$, large) ; 1720 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1650 cm^{-1} ; 1590 cm^{-1} ($\nu C=N^+$).

3.2. Phényl-6 dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazole (89a).

a) Premier procédé.

Le bromhydrate de benzoylméthyl-3 imino-2 thiazolidine (87a, HBr) est chauffé dans l'éthanol à reflux pendant 8 heures. Par concentration on isole (89a, HBr) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt. 65%). Ce dernier traité par l'ammoniaque selon Ib libère (89a) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt. 75%) F 148-151°; litt. (138bis) 149-151°.

I.R.: 1490 cm^{-1} ($\nu C=N$)

HBr : F 204-206°; litt. (138bis) 202-204°.

I.R.: 3400 cm^{-1} (νNH^+) ; 1520 cm^{-1} ($\nu C=N^+$).

b) Second procédé.

Un mélange équimoléculaire d' amino-2 thiazoline et d' ω bromo-acétophénone est chauffé 2 heures dans le butanol à reflux, selon III. On obtient le bromhydrate de phényl-6 dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazole (89a, HBr). F 204-206° (pas de dépression de P.F. par mélange avec le produit préparé selon 3.2.a.).

c) Troisième procédé.

0,01 mole (2,2g) de benzoylméthyl-3 imino-2 thiazolidine (87a), 0,01 mole (1,36g) d'acétate de sodium et $0,5\text{ cm}^3$ d'anhydride acétique sont portés 3 heures au bain-marie bouillant dans 20 cm^3 d'acide acétique. Après concentration de la solution sous pression réduite et neutralisation

au moyen d'une solution aqueuse de carbonate de sodium on extrait au moyen de chloroforme. La solution chloroformique est concentrée sous pression réduite et abandonne une masse brune huileuse que l'on reprend par de l'hexane bouillant. Il se forme par refroidissement un léger précipité cristallin (Rdt. 45%) F 148-149° correspondant à (89a).

3.3. Acétimido-2 benzoylméthyl-3 thiazolidine (88a).

Préparé selon RAEYMAEKERS et coll. (166) par acétylation au moyen d'anhydride acétique en présence de pyridine de la benzoylméthyl-3 imino-2 thiazolidine. Nous avons acétylé (87a) par action d'un excès d'anhydride acétique au bain-marie bouillant pendant 3 heures. Après concentration et refroidissement l'addition d'éther provoque la formation d'un précipité correspondant à (88a). (Rdt 70%) F 139-141° ; litt. (166) 140-141°.

3.4. Bromhydrate d'(imino-2 thiazolidinyl-3) acétate d'éthyle (87c,HBr).

2,04g (0,02 mole) d'amino-2 thiazolidine et 2,3 cm³ (0,02 mole) de bromacétate d'éthyle sont traités selon I dans 50 cm³ d'acétone. Il se forme rapidement un précipité que l'on isole par filtration, lave à l'acétone et recristallise de l'éthanol (Rdt 80%) F 138-142°.

Analyse C₇H₁₂N₂O₂S,HBr

Calc % C 31,25 H 4,83 N 10,41 O 11,90 S 11,90 Br 29,74

Tr. 31,41 4,81 10,27 11,67 11,78 29,91

I.R.: 3200 cm⁻¹ ; 3000 cm⁻¹ (ν NH₂⁺) ; 1730 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1630 cm⁻¹ ; 1230 cm⁻¹ (ν C-O).

R.M.N. : 1,20 ppm:t. CH₃ (Et), J = 7Hz ; 3,55 et 3,95 ppm: 2 massifs (4H thiazolidiniques) ; 4,15 ppm:q. CH₂ (Et), J = 7Hz ; 4,65 ppm:s. (2H) -CH₂ - COOEt ; 9,70 ppm:s. NH₂⁺ large.(Spectre n° 5).

3.5. Tétrahydro-2,3,5 (6H) oxo-6 imidazo (2,1-b) thiazole (89c).

Le bromhydrate d'(imino-2 thiazolidinyl-3) acétate d'éthyle (87c,HBr) est traité selon Ib par l'ammoniaque. Recristallisé de l'éthanol

(Rdt 70%) F 109-112°.

Analyse $C_5H_6N_2OS$.

Calc. % C 42,25 H 4,23 N 19,71 O 11,26 S 22,53

Tr. 42,10 4,36 19,82 11,10 22,62

I.R.: 1720 cm^{-1} (ν C=O) ; 1640 cm^{-1} .

R.M.N. : 3,90 ppm: massif (4H thiazolidiniques) ; 3,95 ppm:s. (2H imidazoliniques). (Spectre n° 6).

3.6. [Dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (91c).

2,04 g (0,02 mole) d'amino-2 thiazoline et 2,9 cm^3 (0,02 mole) d' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) dans 50 cm^3 d'acétone sont traités selon I. On isole le bromhydrate d'(imino-2 thiazolidinyl-3)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (92c,HBr) que l'on recristallise du méthanol, (Rdt 70%), F 126-128° (déc.). Ce dernier est traité par l'ammoniaque selon Ib et conduit à (91c) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 65%) F 120-122°.

Analyse $C_9H_{12}N_2O_2S, H_2O$

Calc. % C 46,95 H 6,08 N 12,17 O 20,87 S 13,91

Tr. 46,68 5,68 12,21 20,55 13,90

I.R. : 1720 cm^{-1} (ν C=O); 1580 cm^{-1} (ν C=N).

R.M.N.: 1,30 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7 Hz ; 3,45 ppm:s. $\underline{CH_2}$ -COEt (2H) ; 3,60 ppm: massif (2H thiazolidiniques); 4,20 ppm: massif dû à 2H thiazolidiniques et au quadruplet de CH_2 (Et).

IV - PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE III.

4.1 Bromhydrate de S- benzoylméthylthiourée (98a,HBr).

0,1 mole de thiourée (7,6g) et 0,1 mole d' ω bromoacétophénone (19,9g) sont traitées selon SHADBOLT (185) (Rdt 90%) F 182-183° ; litt (185) F 183-186°.

4.2. Halogénures de S-acétylméthylthiourée (98b,HX).

Un mélange équimoléculaire de thiourée et d'haloacétone est traité selon I dans l'acétone.

4.2.1. Bromhydrate de S-acétylméthylthiourée (98b,HBr). (Rdt 75%) F 160-163°.

Analyse $C_4H_8N_2OS, HBr$: Calc. % N 13,14 Br 37,56
Tr. 12,95 37,67
I.R. : 3200 cm^{-1} (νNH_3^+) ; 1650 cm^{-1} ($\nu C=O$).

4.2.2. Chlorhydrate de S-acétylméthylthiourée (98b,HCl). (Rdt 60%) F 148-150°.

Analyse $C_4H_8N_2OS, HCl$:	Calc. % N	16,61	Cl	21,06
	Tr.	16,38		21,21

4.3. Bromhydrate de S-éthoxycarbonylméthylthiourée (98c, HBr).

Même protocole que précédemment (procédé I) à partir d'un mélange équimoléculaire de thiourée et de bromacétate d'éthyle. (Rdt 85%)

F 103-105°.

Analyse $C_5H_{10}N_2O_2S, HBr$
 Calc. % C 24,69 H 4,52 N 11,52 O 13,17 S 13,17 Br 32,92
 Tr. 24,48 4,45 11,80 13,06 12,96 33,13
 I.R. : 3590 cm^{-1} ; 3300 cm^{-1} ($\nu =NH_2^+$) ; 1750 cm^{-1} ($\nu C=O$) ;
 1220 cm^{-1} ($\nu C-O$).

4.4. Amino-2 thiazoles substitués en 4 de type (101).

a) Premier procédé.

0,05 mole de S-acylméthylthiourée sous forme de bromhydrate dissous dans le minimum d'eau sont additionnés d'ammoniaque selon le protocole Ib.

b) Second procédé.

Un mélange équimoléculaire de thiourée et de cétone α halogénée de type (43) est chauffé dans l'éthanol à reflux selon I. On obtient les halogénures correspondants que l'on traite selon Ib.

4.4.1. Amino-2 phényl-4 thiazole (101a).

$C_9H_8N_2S$ recristallisé de l'eau (Rdt 70 à 85%) F 148-149°; litt. (27) F 152,5°, (201) 147°, (60) 144-146°.

HBr F 125°; litt. (71) 126°.

4.4.2. Amino-2 méthyl-4 thiazole (101b).

$C_4H_6N_2O$ (Rdt 60 à 70%) F 42-43° ; litt. (26) F 42°.

HCl 189-192° ; HBr 198-200°.

4.5. Pseudothiohydantoïne (102).

0,05 mole de bromhydrate de S-éthoxycarbonylméthylthiourée (98c, HBr) (12,2g) en suspension dans l'eau additionnés d'ammoniaque selon Ib.

$C_3H_4N_2OS$ recristallisé de l'éthanol ou de l'eau (Rdt 85%) F 260° ;

litt. (3) F 225-258°, (56) 230-240° (déc.)

R.M.N. : 3,85 ppm:s. CH₂ ; 8,80 ppm:s. (large NH₂).

Egalement obtenu par ALLEN, Van ALLAN (3) par action directe du chloroacétate d'éthyle sur la thiourée.

HBr (102,HBr) : point de fusion supérieur à 264° (cf. 126).

HCl (102,HCl) : point de fusion supérieur à 350°(cf. 126)

4.6. Acétamido-2 thiazoles substitués en 4 de type (103).

a) Premier procédé.

0,02 mole de bromhydrate de S-acylméthylthiourée (98) et 0,02 mole d'acétate de sodium cristallisé (2,72g) sont chauffés au bain-marie bouillant dans 25 cm³ d'acide acétique en présence de 0,5 cm³ d'anhydride acétique pendant 3 heures. Par refroidissement il se forme un précipité que l'on isole par filtration et lave à l'éthanol. Les rendements sont de l'ordre de 45 à 60%.

b) Second procédé.

0,05 mole d'amino-2 thiazole substitué en 4 (101) en suspension dans 7,2 cm³ de chlorure d'acétyle (0,1 mole) et 15 cm³ d'acide acétique sont chauffés 3 heures à reflux. Après refroidissement le précipité cristallin obtenu est filtré puis lavé rapidement à l'éther de pétrole et recristallisé de l'éthanol (Rdt 50 à 60%).

c) Troisième procédé.

0,05 mole de N-acétylthiourée (100) (5,9g) et 0,05 mole de cétone α halogénée (43) sont maintenus sous agitation pendant 24 heures dans 100 cm³ d'acétone. On isole l'halogénure d'acétamidothiazole de type (103). Celui-ci après mise en suspension dans l'eau est traité par l'ammoniaque selon lb.

4.6.1. Acétamido-2 phényl-4 thiazole (103a).

C₁₁H₉N₂OS recristallisé de l'éthanol F 205-208° ; litt. (60), F 206-208°, (201) 208°, (55) 200°.

Egalement obtenu par acétylation au moyen d'anhydride acétique (201).
HBr : F 226-228°.

4.6.2. Acétamido-2 méthyl-4 thiazole (103b).

$C_6H_8N_2OS$ recristallisé de l'éthanol F 132-133° ; litt. (152) F 134°
HCl : 175-177°.

4.7. N-Acétyl pseudothiohydantoïne (104).

Les trois procédés décrits pour l'obtention d'acétamido-2 phényl-4 ou méthyl-4 thiazoles (103) (cf. 4.6) sont applicables ici en utilisant comme matière première le bromhydrate de S-éthoxycarbonylméthylthiourée (98c,HBr), la pseudothiohydantoïne (102) elle même ou la N-acétylthiourée (100).

$C_5H_6N_2O_2S$ recristallisé de l'éthanol F 212° ; litt. (203) F 210°.
HBr : F 250-252°.

4.8. N-acétylthiourée (100).

Préparée selon DIXON et TAYLOR (61) par action de l'anhydride acétique sur la thiourée.

$C_3H_6N_2OS$ recristallisé de l'eau (Rdt 70%) F 165-167° ; litt. (150) F 165°, (90) 167°.

4.9. Bromhydrate de S-thiouréyl-2 phényl-1 butanedione-1,3 (106a,HBr).

0,1 mole de thiourée (7,6g) et 0,1 mole (24,1g) de bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 (78a) sont maintenus sous agitation dans 100 cm³ d'acétone selon I. (Rdt 70%) F > 264°.

Analyse $C_{11}H_{12}N_2O_2S$,HBr

Calc. % C 41,64 H 4,10 N 8,83 O 10,09 S 10,09 Br 25,24
Tr. 42,07 3,89 8,78 10,18 10,02 25,34

I.R. : 3400 cm⁻¹ (ν =NH) ; 3200 cm⁻¹ (ν NH⁺) ; 1650, 1610 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1560 cm⁻¹ (ν C=N⁺).

4.10. Bromhydrate de S-thiouréyl-3 pentanedione-2,4 (106b,HBr)

Mode opératoire analogue à celui utilisé précédemment (cf.4.9) à partir de 7,6g de thiourée et de 17,9g de bromo-3 pentanedione-2,4 (78b) (Rdt 65%) F > 264°.

Analyse $C_6H_{10}N_2O_2S, HBr$

Calc. % C 28,23 H 4,31 N 10,98 O 12,55 S 12,55 Br 31,36

Tr. 28,34 4,21 10,87 12,68 12,48 31,25

I.R.: 3300 cm^{-1} ($\nu =NH$); 3100 cm^{-1} (νNH^+); 1690 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} ($\nu C=O$); 1570 cm^{-1} ($\nu C=N^+$).

4.11. Halogénures de S-thiouréyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (106c,HX).

Le même protocole que celui utilisé précédemment (cf.4.9) conduit à partir de 7,6g de thiourée et 15 cm^3 d' α bromoacétylacétate d'éthyle à (106c,HBr) (Rdt 75%) et à partir de 15 cm^3 d' α chloroacétylacétate d'éthyle à (106c,HCl) (Rdt 60%).

Analyse $C_7H_{12}N_2O_3S, HBr$: Calc. % N 9,82 Br 28,07
Tr. 9,78 27,90

F 204-206°

Analyse $C_7H_{12}N_2O_3S, HCl$: Calc. % N 11,66 Cl 14,79
Tr. 11,54 14,56

F 196-199°

I.R.: 3400 cm^{-1} ($\nu =NH$); 3100 cm^{-1} (νNH^+); 1740 cm^{-1} et 1640 cm^{-1} ($\nu C=O$); 1580 cm^{-1} ($\nu C=N^+$); 1180 et 1150 cm^{-1} ($\nu C-O$).

4.12. Amino-2 acyl-5 méthyl-4 thiazoles (94).

a) Premier procédé.

0,05 mole des halogénures de type (106) précédemment décrits sont chauffés selon I dans l'éthanol à reflux. On obtient ainsi les halogénures correspondants d' amino-2 acyl-5 méthyl-4 thiazoles (94,HX) avec des rendements de l'ordre de 60 à 65%. Après mise en solution ou en

suspension dans l'eau puis traitement par l'ammoniaque selon Ib on parvient à (94).

b) Second procédé.

0,05 mole de thiourée et 0,05 mole de composés β dicarbonylés α halogénés (78) sont chauffés directement en présence d'éthanol à reflux selon III. On isole les bromhydrates d'amino-2 acyl-5 méthyl-4 thiazoles (94,HBr) que l'on traite selon Ib.

c) Troisième procédé.

0,05 mole de thiourée, 0,05 mole de dérivés (78) et 0,05 mole de N-bromosuccinimide (8,9g) sont traités selon IV. On isole les bromhydrates correspondants. Les rendements sont de l'ordre de 75%.

4.12.1. Amino-2 benzoyl-5 méthyl-4 thiazole (94a).

Recristallisé de l'éthanol F 143-145°

Analyse $C_{11}H_{10}N_2OS$

Calc.% C 60,55 H 4,58 N 12,84 O 7,38 S 14,76

Tr. 60,60 4,54 12,89 7,48 14,26

I.R. : 3300 cm^{-1} (ν NH_2) ; 1640 cm^{-1} (ν C=O)

R.M.N. : 2,20 ppm:s. CH_3 ; 7,60 ppm:m. (fin) (5H phényles ;
8,00 ppm:s. NH_2).

HBr:F 240-244°

4.12.2. Amino-2 acétyl-5 méthyl-4 thiazole (94b).

Recristallisé de l'éthanol ou de l'eau ; F 264°; litt. (14)
265-266°, (114) 260-261°. (dec.)

I.R.: 3200 cm^{-1} (ν NH_2) ; 1660 cm^{-1} (ν C=O)

R.M.N.: 2,30 ppm:s. CH_3 ; 2,40 ppm:s. $COCH_3$; 7,90 ppm:s. (large) NH_2 .

Egalement synthétisé à partir de la chloro-3 pentanedione-2,4
par KOCHERGIN (114)

HBr : $C_6H_8N_2OS$, HBr. F 246-250°; litt. (114) 247-249°

HCl. litt. (114) F 225-228° (déc.).

4.13. Amino-2 éthoxy carbonyl-5 méthyl-4 thiazole (94c).

Préparé selon des protocoles analogues au premier et second procédés décrits précédemment (4 12a, 4 12b). Recristallisation de l'éthanol F 178-180° ; litt. (20) 175-177°, (144bis) 176-177°.

I.R.: 3400 cm^{-1} (ν NH_2) ; 1680 cm^{-1} (ν C=O) ; 1110 cm^{-1} (ν C-O).

R.M.N.: 1,30 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7Hz ; 2,45 ppm:s. CH_3 ; 4,20 ppm:q. CH_2 (Et), J = 7Hz ; 7,70 ppm:s. NH_2 .

HCl.: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ F 212-214° ; litt. (144bis) F 213-215°.

HBr.: F 254-256°

Analyse $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, HBr

Calc. % C 31,46 H 4,12 N 10,48 O 11,98 S 11,98 Br 29,96

Tr. 31,82 4,22 10,44 11,98 11,76 30,13

4.14. Amino-2 benzoylméthyl-4 thiazole (96a).

0,10 mole (7,6g) de thiourée et 0,10 mole d' ω bromobenzoylacétone (83a) (24,1g) sont placés dans 100 cm^3 d'éthanol et portés 2 heures à reflux, selon III. Le précipité obtenu est recristallisé de l'éthanol (Rdt 75%). Il s'agit du bromhydrate d'amino-2 benzoylméthyl-4 thiazole (96a, HBr). Ce dernier traité, selon 1b après mise en suspension dans l'eau, conduit à la base (96a) que l'on recristallise du benzène ou de l'acétate d'éthyle (Rdt 70%) F 138-139°.

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$.

Calc. % C 60,55 H 4,58 N 12,84 O 7,38 S 14,76

Tr. 60,06 4,57 12,89 7,48 14,26

I.R. : 3400 cm^{-1} (ν NH_2) ; 1660 cm^{-1} (ν C=O)

R.M.N. : 4,20 ppm:s. CH_2 -CO ; 7,50 ppm:m. (5H phéniliques) ; 8,10 ppm:m. (1H) thiazolique et NH_2 .

HBr, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$, HBr F 248-250°

4.15. (Amino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c).

0,10 mole (7,6g) de thiourée et 0,1 mole d' ω bromoacétylacé-

tate d'éthyle (15 cm^3) sont maintenus 24 heures sous agitation dans 100 cm^3 d'acétone selon I. On isole le bromhydrate correspondant (96c,HBr). Ce dernier traité selon Ib conduit à (96c) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt. 85%) F 93-94°; litt. (169) F 94-95°, (127) 93°, (128) 94°.

Analyse $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

I.R.: 3400 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}_2$) ; 1720 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1250 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O}$).

R.M.N.: 1,20 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7Hz ; 3,55 ppm:s. CH_2COOEt ; 4,15 ppm:q. CH_2 (Et), J = 7Hz ; 6,40 ppm:s. (1H thiazolique) ; 7,05 ppm:s. NH_2 .

HBr: F 125-126°

Analyse $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S},\text{HBr}$.

Calc. % C 31,46 H 4,12 N 10,48 O 11,98 S 11,98 Br 29,96

Tr. 31,16 4,09 10,69 11,91 12,25 29,95

4.16. Ethoxycarbonyl-2 méthyl-3 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (95c).

Déjà synthétisé par PYL et coll. (165) par chauffage dans l'éthanol à reflux de 30 heures d'un mélange équimoléculaire d' ω bromo-acétophénone et d'amino-2 méthyl-4 éthoxycarbonyl-5 thiazole. (Rdt 80%) F 142-143°; litt. (165) 144-145°.

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Calc. % C 62,95 H 4,88 N 9,78 S 11,18 O 11,18

Tr. 62,91 4,89 9,68 10,96 11,26

I.R.: 1700 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1140 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O}$).

R.M.N: 1,35 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7Hz ; 2,75 ppm:s. CH_3 ; 4,25 ppm:q. CH_2 (Et), J = 7Hz ; 7,50 ppm:s. (1H imidazolique) ; 7,30 ppm:m. (3H) et 7,75 ppm:m. (2H phényles). (Spectre n° 7).

4.17. Bromhydrate d'(imino-2 benzoylméthyl-3 thiazolinyl-4) acétate d'éthyle (109,HBr).

8,3g d'amino-2 thiazolyl-4 acétate d'éthyle (96c) et 9,95g (0,05 mole) d' ω bromoacétophénone sont placés dans 100 cm^3 d'acétone et traités selon Ib. On isole (Rdt 75%) (109,HBr) F 197-200°.

Analyse $C_{15}H_{16}N_2O_3S, HBr$.

Calc. % C 46,74 H 4,41 N 7,27 O 12,46 S 8,33 Br 20,77
Tr. 46,43 4,43 7,19 12,20 8,14 21,23

I.R.: 3100, 3000 cm^{-1} ($\nu = NH_2^+$) ; 1750 et 1720 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1240 et 1190 cm^{-1} ($\nu C-O$).

R.M.N.: 1,10 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7Hz ; 4,00 ppm:s. $\underline{CH_2}$ -COOEt ; 4,10 ppm:q. CH_2 (Et), J = 7Hz ; 5,95 ppm:s. $\underline{CH_2}$ -CO ; 7,20 ppm:s. (1H) thiazolique ; 7,90 et 8,25 ppm: 2 massifs (3H+2H) phényliques ; 10 ppm:s. NH_2^+ .

4.18 [Phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (97c)

a) Premier procédé.

Par chauffage selon II de (109,HBr) dans l'éthanol on parvient au bromhydrate de (97c). Ce dernier traité selon Ib conduit à la base avec des rendements de l'ordre de 75%.

b) Second procédé.

8,3g d'α-amino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c) (0,05 mole) et 9,95g d'ω bromoacétophénone (0,05 mole) sont chauffés dans l'éthanol à reflux selon III. On isole (97c,HBr) avec des rendements toutefois plus faibles que précédemment (60%). Ce dernier est traité selon Ib et conduit à la base (97c) que l'on recristallise de l'éthanol F 79-80°.

Analyse $C_{15}H_{14}N_2O_2S$.

Calc. % C 62,95 H 4,88 N 9,78 O 11,18 S 11,18
Tr. 62,91 4,89 9,68 10,96 11,26

I.R.: 1770 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1230 cm^{-1} ($\nu C-O$)

R.M.N. : 1,30 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7Hz ; 4,35 ppm:q. CH_2 (Et), J = 7Hz ; 4,50 ppm:s. $\underline{CH_2}$ -COOET ; 7,95 ppm:m. aromatique (5H phényliques et 1H thiazolique) ; 9,20 ppm:s. (1H imidazolique). (Spectre n° 8).

HBr : F 160-162° recristallisé de l'éthanol.

Analyse $C_{15}H_{14}N_2O_2S, HBr$.

Calc. % C 49,05 H 4,09 N 7,60 O 8,72 S 8,72 Br 21,79
Tr. 49,28 4,20 7,73 8,80 8,59 21,96

I.R.: 1760 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1250 cm^{-1} ($\nu C-O$).

4.19. Bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c,HBr).

0,01 mole d'(imino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c) (1,86g) sont chauffés à reflux dans un excès de dibromo-1,2 éthane (10 cm³) pendant 2 heures à reflux. Après élimination du solvant sous pression réduite et reprise par de l'acétone, la solution abandonne un précipité de (128c,HBr) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 70%) F 201-205°. *

4.20. Bromhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c,HBr).

0,01 mole d'amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiazole (94c) (1,86g) sont chauffés dans 10 cm³ de dibromoéthane selon un protocole analogue à celui décrit dans le paragraphe précédent. Après recristallisation de l'éthanol (Rdt 45%) on obtient (48c,HBr) F 201-202°. *.

* Dans la partie expérimentale consacrée au chapitre V, nous décrirons d'autres procédés opératoires afin d'obtenir les composés (128c,HBr) et (48c,HBr). Leurs constantes physico-chimiques seront décrites à cette occasion.

V - PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE IV.

5.1. Bromhydrate d'imino-2 benzoylméthyl-3 méthyl-4 thiazoline (110b,HBr).

0,02 mole d'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) soit 2,28g et 3,98 d' ω bromoacétophénone (0,02 mole) sont placés dans 50 cm³ d'acétone et traités selon le procédé général I. On isole (110b,HBr) (Rdt 75%) F 248-250°.

Analyse C₁₂H₁₂N₂OS,HBr

Calc. % C 46,00 H 4,15 N 8,94 O 5,11 S 10,23 Br 25,55
Tr. 45,78 4,32 8,79 5,38 10,05 25,67

I.R. : 3000 cm⁻¹ (ν =NH₂⁺) ; 1660 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1200 cm⁻¹ (ν C-O).

5.2. Méthyl-3 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (111b).

a) Premier procédé.

Par chauffage dans l'éthanol à reflux pendant 2 heures selon le procédé II de (110b,HBr) on isole le bromhydrate de (111b). Ce dernier traité selon Ib conduit à la base correspondante, recristallisée de l'éthanol (Rdt 75%) F 114-115° ; litt. (160,122) 113°, (113,120) 113°,5 C₁₂H₁₀N₂OS, également obtenu par KOCHERGIN et coll. (119) par cyclisation du S-acétylméthyl phényl-6 imidazole au moyen de POCl₃. F (119) 113,5°.

HBr : F 225-228°; litt. (122) F 198-224°

HCl : litt. (119) 228-232°

b) Second procédé.

Selon KOCHERGIN et coll. (119), par chauffage d'un mélange équimoléculaire d'amino-2 méthyl-4 thiazole et d' ω bromoacétophénone on isole le bromhydrate (111b,HBr) qui, traité par l'ammoniaque, conduit à la base (Rdt 80%).

5.3. Hydroxy-3 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (111c).

Par chauffage de 2,32g (0,02 mole) de pseudothiohydantoïne (102) et de 3,98g (0,02 mole) d' ω bromoacétophénone dans 50 cm³ d'éthanol à reflux selon III, on isole (111c,HBr) (Rdt 75%). Après action de l'ammoniaque selon Ib on obtient la base, recristallisée de l'hexane F 182° ; litt. (165) 183°.

HBr. F 257-258°

5.4. Bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 méthyl-4 thiazoline (112b,HBr).

2,28g (0,02 mole) d'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b) et 2,2cm³ (0,02 mole) de bromacétate d'éthyle sont traités selon I dans 50 cm³ d'acétone. On isole un précipité que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 75%) F 182-184° (déc.).

Analyse C₈H₁₂N₂O₂S,HBr

Calc. % C 29,12 H 4,98 N 10,73 O 12,26 S 12,26 Br 30,65

Tr. 29,32 5,12 10,54 12,32 11,98 30,49

I.R. : 3180 cm⁻¹ (ν =NH₂⁺) ; 1740 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1200 cm⁻¹ (ν C-O).

HCl : litt. (154) F 180-181°.

5.5. Méthyl-3 dihydro-5,(6H) imidazo (2,1-b) thiazolone-6 (113b).

Par action de l'ammoniaque concentrée sur une solution aqueuse de (112b,HBr) suivie d'une extraction par le chloroforme, on

obtient après élimination du solvant sous vide un résidu que l'on recristallise de l'acétate d'éthyle (Rdt 70%) F 179-180°.

Analyse $C_6H_6N_2OS$

Calc. % C 46,75 H 3,89 N 18,18 O 10,39 S 20,79

Tr. 46,48 4,10 18,06 10,54 20,49

I.R. : 3400 cm^{-1} ; 1650 cm^{-1} (large) (ν C=O).

R.M.N. : 2,25 ppm : d. CH_3 , J = 2Hz ; 4,30 ppm : s. CH_2 ; 6 ppm : d. 1H thiazolique, J = 2Hz. (Spectre n° 9).

5.6. Benzovl-5 diméthyl-3,6 imidazo (2,1-b) thiazole (115d).

2,28g d'amino-2 méthyl-4 thiazole et 4,83g de bromo-2 phényl-1 butanedione-1,3 sont traités selon III dans 50 cm^3 d'éthanol à reflux. Après concentration le résidu est repris par trois fois 10 cm^3 d'hexane bouillant. Après concentration à 10 cm^3 environ la solution hexanique abandonne un précipité cristallin. (Rdt 45%) F 93-94°.

Analyse $C_{14}H_{12}N_2OS$

Calc. % C 65,62 H 4,69 N 10,92 O 6,25 S 12,50

Tr. 65,45 4,84 10,87 6,45 12,23

I.R. : 1660 cm^{-1} (ν C=O) ; 1570 cm^{-1} (ν C=N)

5.7. Acétv1-5 diméthyl-3,6imidazo (2,1-b) thiazole (115e).

Le mode opératoire est analogue à celui utilisé précédemment à partir de 2,28g d'amino-2 méthyl-4 thiazole et de 3,58g de bromo-3 pentanedione-2,4 (0,02 mole). Après recristallisation de l'hexane on obtient des cristaux. F 74-76° (Rdt 25%).

Analyse $C_9H_{10}N_2OS$

Calc. % C 55,66 H 5,15 N 14,43 O 8,25 S 16,50

Tr. 55,47 5,32 14,34 8,56 16,43

I.R. : 1660 cm^{-1} (ν C=O) ; 1570 cm^{-1} (ν C=N).

5.8. Benzoylméthyl-6 méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazole (117d).

2,28g (0,02 mole) d'amino-2 méthyl-4 thiazole et 4,83g (0,02 mole) de bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 (ω bromobenzoylacétone) (83a) sont traités selon I dans 50 cm³ d'acétone. On isole un précipité constitué par le bromhydrate d'(imino-2 méthyl-4 thiazoliny-3)-4 phényl-1 butanedione 1,3 (116d,HBr) (Rdt 70%) F 165-167° (déc.). Ce dernier est chauffé deux heures dans l'éthanol à reflux. Après concentration et reprise par l'acétone la solution abandonne un précipité cristallin de (117d,HBr) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 70%) F 222-224°.

Le bromhydrate de benzoylméthyl-6 méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazole (117d,HBr) mis en suspension dans l'eau abandonne, après addition d'ammoniaque, un précipité cristallin de (117d) (Rdt 80%) F 128-130°.

Analyse C₁₄H₁₂N₂OS

Calc. % C 65,62 H 4,69 N 10,92 O 6,25 S 12,50

Tr. 65,48 4,84 10,74 6,54 12,39

I.R. : 1670cm⁻¹ (ν C=O)

R.M.N. : 2,40 ppm:d. CH₃, J=2Hz ; 4,45 ppm: CH₂-CO ; 6,40 ppm:d. 1H thiazolique, J=2Hz ; 7,5 ppm : massif aromatique (3H phényles et 1H imidazolique) ; 8,15 ppm : massif aromatique (2H phényles).

5.9. [Méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (117f).

Selon un protocole identique à celui mis en oeuvre précédemment (cf. 5.8) un mélange équimoléculaire (0,02 mole) d'amino-2 méthyl-4 thiazole et d' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) conduit au bromhydrate d'(amino-2 méthyl-4 thiazoliny-3)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (116f,HBr) (Rdt 75%) F 182-186°. Ce dernier par chauffage dans l'éthanol se cyclise en (117f,HBr) (Rdt 70%) F 194-196°.

Analyse C₁₀H₁₂N₂O₂S,HBr

Calc. % C 39,34 H 4,26 N 9,18 O 10,49 S 10,49 Br 26,23

Tr. 39,28 4,42 9,25 10,58 10,45 26,20

I.R. : 2900 cm⁻¹ (ν NH⁺, large) ; 1720 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1170 cm⁻¹ (ν C-O).

R.M.N. : 1,20 ppm:t. CH₃ (Et), J = 7Hz ; 2,50 ppm:d. CH₃, J=2Hz ; 4,05 ppm:s. CH₂-COOEt ; 4,20 ppm:q. CH₂ (Et), J=7Hz ; 7,40 ppm:d. 1H thiazolique, J=2Hz ; 8,10 ppm:s. (1H imidazolique); 6,60 ppm:s. (large) NH⁺.

Par action de l'ammoniaque sur une suspension de (117f, HBr) suivie d'une extraction par le chloroforme, on obtient, après élimination du solvant, une masse huileuse (Rdt 65%) F 45° correspondant au [méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazolyl-6] acétate d'éthyle (117f).

I.R. : 1720 cm^{-1} (ν C=O) ; 1140 cm^{-1} (ν C-O).

R.M.N. : 1,25 ppm:t. CH_3 (Et), J = 7Hz ; 2,40 ppm:d. CH_3 , J = 2Hz ; 3,80 ppm:s. CH_2 -COOEt ; 4,25 ppm:q. CH_2 (Et), J = 7Hz ; 6,45 ppm:d. (1H thiazolique), J = 2Hz ; 7,40 ppm:s. (1H imidazolique). (Spectre n° 10).

VI - PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE V.

6.1. Acylméthyl-thio-2 imidazolines (45).

Selon FEFER et KING (67), 0,1 mole de cétone α halogénée et 0,1 mole de mercapto-2 imidazoline sont mis sous agitation dans 100 cm³ d'acétone (cf.I). On isole ainsi les halogénures correspondants (45,HX) avec des rendements de l'ordre de 75 à 85%.

6.1.1. Benzoylméthyl-thio-2 imidazoline (45a).

$C_{11}H_{11}N_2OS$ recristallisé de l'éthanol F 146-147°; litt. (67) 145-146°, (185) 149-150°.

HBr:F 250-251°; litt. (185) 251-253°.

6.1.2. Acétylméthyl-thio-2 imidazoline (45b)

Recristallisé du méthanol (Rdt 65%) F 84-86°.

Analyse $C_6H_{10}N_2OS$

Calc. %	C 45,57	H 6,33	N 17,20	O 10,12	S 20,25
Tr.	45,43	6,45	17,23	10,34	20,12

I.R. : 3100 cm⁻¹ (ν NH) ; 1600 cm⁻¹ (ν C=O), sans doute chélaté.

HBr : (45,HBr) F 244-246°.

Analyse $C_{11}H_{11}OS, HBr$

Calc. % N 11,72 Br 33 47

Tr. 11,56 33,52

I.R. : 3220 cm^{-1} (νNH_2^+) ; 1570 cm^{-1} ($\nu C=O$ chélaté).

6.2. Bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-thio-2 imidazoline (53,HBr).

10,2g de mercapto-2 imidazoline (0,1 mole) et 11 cm³ de bromacétate d'éthyle (0,1 mole) sont chauffés selon III dans 50 cm³ d'éthanol à reflux. Recristallisation de l'éthanol (Rdt 85%) F 104-106°.

Analyse $C_7H_{12}N_2O_2S, HBr$

Calc. % C 31,22 H 4,83 O 11,89 N 10,40 S 11,89 Br 29,74

Tr. 31,41 4,81 11,78 10,27 11,67 29,91

I.R. : 3050 cm^{-1} (νNH^+) ; 1720 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1550 cm^{-1} ($\nu C=N^+$) ; 1180 cm^{-1} ($\nu C-O$).

HCl : (53,HCl) F 142-143° ; litt. (37) 143-144°.

6.3. Dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 3.

a) Premier procédé.

Les bromhydrates d'acylméthylthio-2 imidazolines (45,HBr) sont chauffés dans l'éthanol à reflux pendant 2 à 3 heures selon II. On isole ainsi des bromhydrates qui, traités selon Ib, conduisent aux dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles recherchés (30).

b) Second procédé.

0,05 mole de mercapto-2 imidazoline et 0,05 mole de cétones α halogénées (43) sont chauffés selon III dans l'éthanol à reflux pendant 3 heures. Après concentration sous vide, on isole les bromhydrates de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles attendus (30,HBr).

6.3.1. Phényl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (30a).

Recristallisé de l'éthanol (Rdt 70-80%) F 112-113° ; litt. (186) 112-113°.

HBr : recristallisé de l'éthanol F 251-253° ; litt. (67) 248-249° , litt. (215) 243-244°.

6.3.2. Méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (30b).

Recristallisé de l'hexane (Rdt 40-60%) F 102-104° ; litt. (141) 104-106°.

Egalement obtenu par MAZUR et coll. (141) à partir de la mercapto-2 imidazoline et l' α bromopropionaldéhyde sous forme de diéthyl acétal.

HBr : F 176-178° ; litt. (141) 179-181°.

HCl : F 260° ; litt. (215) 258-259°.

6.4. Tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolone-3 (50).

Par action de l'ammoniaque selon la ou lb sur les halogénures d'éthoxycarbonyl méthylthio-2 imidazoline ou (imidazolinyl-2 thio) acétate d'éthyle selon CAMPAIGNE et WANI (37).

Recristallisé de l'éthanol ou de l'acétate d'éthyle (Rdt 50 à 65%) F 96-97° ; litt. (37) 94-95°.

R.M.N. : 3,60 et 4,20 ppm: 2 massifs d'un système AA' BB' (4H imidazoliniques) ; 4,30 ppm:s. (2H thiazolidiniques). (Spectre n° 11).

I.R. : 1700 cm^{-1} (ν C=O) ; 1610 cm^{-1} (ν C=N).

HBr : (50,HBr) recristallisé de l'éthanol F 220-223°.

I.R. : 3400 cm^{-1} ; 3200 cm^{-1} (ν NH^+) ; 1750 cm^{-1} (ν C=O) ; 1610 cm^{-1} (ν C=N⁺).

R.M.N. : 4,10 ppm: et 4,30 ppm : 2 massifs analogues à ceux de la base (4H imidazoliniques) ; 4,60 ppm:s. (2H thiazoliques) ; 7,95 ppm:s. (large) NH^+ .

6.5. Acétyl-1 acylméthyl-2 imidazolines (47).

a) Premier procédé.

Selon SHARPE et coll. (186) par action de l'anhydride acétique dans le D.M.F. sur l'acylméthyl-thio-2 imidazoline (45). (Rdt de 45 à 65%) après recristallisation de l'acétate d'éthyle.

b) Second procédé.

0,1 mole de N-acétylmercapto-2 imidazoline (19,2g) et 0,1 mole de cétone α halogénée (43) sont agités dans 100 cm³ d'acétone pendant 24 heures selon I. On recristallise de l'éthanol. On isole ainsi les halogénures de (47) qui traités par l'ammoniaque selon Ib conduisent aux bases correspondantes. Recristallisées de l'éthanol (Rdt 65 à 75%).

6.5.1. Acétyl-1 benzoylméthylthio-2 imidazoline (47a).

F 150-151°; litt. (186) 149-149°,5

I.R.: 1670 cm⁻¹ (ν C=O)

R.M.N. : 2,95 ppm:s. CO-CH₃ ; 3,65 et 4,65 ppm:2 massifs (4H imidazoliques) sous forme de triplets (J=8 Hz) ; 4,05 ppm:s. CH₂-CO ; 7,50 ppm:m. (5H phényles).

HBr : C₁₃H₁₄N₂O₂S, HBr. F 218-220°.

I.R. : 3100 cm⁻¹ (NH⁺) ; 1700 cm⁻¹ (ν C=O).

6.5.2. Acétyl-1 acétylméthyl-thio-2 imidazoline (47b).

Obtenue par acétylation au moyen d'acide acétique et de chlorure d'acétyle selon la méthode de BAER et LOCKWOOD (13) : 7,91g d'acétylméthylthio-2 imidazoline (0,05 mole), 7,2 cm³ de chlorure d'acétyle et 15 cm³ d'acide acétique sont chauffés 2 heures à reflux. Après concentration sous vide il se forme un précipité que l'on recristallise de l'acétate d'éthyle (Rdt 50%) F 98-100°.

Analyse C₈H₁₂N₂O₂S

Calc. % C 48,00 H 6,00 N 14,00 O 16,00 S 16,00

Tr. 47,86 6,05 13,98 16,21 15,97

I.R. : 3100 cm⁻¹ (ν NH⁺) ; 1690 cm⁻¹ (ν C=O).

6.6. [(Acétyl-1 imidazolinyl-2)thio]acétate d'éthyle (47c)

a) Premier procédé.

26,9g de bromhydrate d'(imidazolinyl-2 thio) acétate d'éthyle (53,HBr) (0,1 mole) sont chauffés au bain-marie bouillant pendant 3 heures avec 40 cm³ d'anhydride acétique. La solution jaune vire à l'orange et abandonne par refroidissement un composé cristallin que l'on isole et lave à l'acétone. Recristallisation de l'éthanol (Rdt 70%) F 172-173° correspondant au bromhydrate de (47).

Analyse C₉H₁₄N₂O₃S,HBr

Calc. % C 34,72 H 4,82 N 9,00 O 15,43 S 10,29 Br 25,72

Tr. 34,76 4,97 9,08 15,31 10,47 25,78

I.R.: 2970 cm⁻¹ (ν NH⁺) ; 1740 cm⁻¹ et 1710 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1240 et 1170 cm⁻¹ (ν C-O).

R.M.N. : 1,30 ppm:t.CH₃ (Et), J=7 Hz ; 2,40 ppm:s.CO-CH₃ ; 4,20 ppm:q.CH₂ (Et), J=7 Hz avec un multiplet correspondant aux 4H imidazoliniques et aux 2H méthyléniques-CH₂-COOEt ; 9,30 ppm:s. NH⁺.

Après dissolution dans l'eau et addition lente d'ammoniaque jusqu'à neutralité on isole après quelques minutes un précipité cristallin (Rdt 60%) F 62-64°; il s'agit de (47c).

Analyse C₉H₁₄N₂O₃S

Calc. % C 46,95 H 6,08 N 12,17 O 20,87 S 13,91

Tr. 47,09 6,30 12,22 20,92 14,21

I.R.: 1750 et 1660 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1600 cm⁻¹ (ν C=N).

R.M.N. : 1,30 ppm:t.CH₃ (Et), J=7Hz ; 2,20 ppm:s.CO-CH₃ ; 3,70 ppm:s.CH₂-COOEt (2H) ; 3,90 ppm:s. (4H imidazoliniques) ; 4,20 ppm:q.CH₂ (Et), J=7Hz. (Spectre n° 12).

b) Second procédé.

19,2 g de N-acétylmercapto-2 imidazoline (0,1 mole) et 11 cm³ (0, 1 mole) de bromoacétate d'éthyle sont maintenus 12 heures sous agitation dans 100 cm³ d'acétone selon I. On isole le bromhydrate d' [(acétyl-1 imidazolinyl-2) thio] acétate d'éthyle qui, traité par l'ammoniaque,

conduit à la base correspondante (Rdt 65%).

6.7. [(Acétyl-1 imidazolinyl-2) thio] acétamide (122).

Par dissolution dans le minimum d'eau à chaud du bromhydrate d'[(acétyl-1 imidazolinyl-2) thio] acétate d'éthyle et action d'une solution concentrée d'ammoniaque jusqu'à neutralité, on entraîne la formation d'un précipité instantané (Rdt 70%) F 226-228°.

Analyse $C_7H_{11}N_3O_2S$

Calc. % C 41,79 H 5,47 N 20,89 O 15,92 S 15,92

Tr. 42,36 5,54 20,66 16,06 15,82

I.R. : 3400 cm^{-1} (ν NH_2) ; 1690 cm^{-1} (ν C=O) ; 1570 cm^{-1} (ν C=N).

R.M.N. : 2,00 ppm:s. (3H) : $-CO-\underline{CH}_3$; 3,50 ppm:s. (2H)- $\underline{CH}_2-CO-$; 3,80 ppm:m. (4H imidazoliniques) ; 7,15 ppm:m. (très large) NH_2 .

6.8. Acétyl-1 mercapto-2 imidazoline (120).

Acétylation de la mercapto-2 imidazoline selon BAER et LOCKWOOD (13). Les rendements indiqués par les auteurs (35%) peuvent être améliorés par diminution du temps de chauffage (1 heure au lieu de 3 heures). Recristallisé de l'éthanol (Rdt 60%) F 162-164°; litt. (13) 161-163°.

6.9. Diacétyl-1,3 imidazolidine thione-2 (123).

0,05 mole de mercapto-2 imidazoline sont placés dans un excès d'anhydride acétique (40 cm^3) et portés 3 heures au bain-marie bouillant. Par refroidissement, après concentration du milieu réactionnel, on isole la diacétyl-1,3 imidazolidine thione-2 (123) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 65%) F 86-87°; litt. (13) 85-87°.

Egalement isolé après concentration des eaux mères provenant de l'acétylation selon BAER et LOCKWOOD de la mercapto-2 imidazoline.

6.10. N-acétylimidazolinol-2 (126).

2,69g (0,01 mole) de bromhydrate d'(imidazolinyl-2 thio)

acétate d'éthyle (53,HBr), 2,72g (0,02 mole) d'acétate de sodium et 0,5 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés 1 heure au bain marie bouillant dans 25 cm³ d'acide acétique. Après neutralisation au moyen de carbonate de sodium, la solution est extraite par le chloroforme. Par concentration sous vide de la phase organique, le résidu repris par de l'acétone abandonne un précipité cristallin F 184-186°.

Analyse C₅H₈N₂O₂

Calc. % C 46,87 H 6,25 N 21,87 O 25,00

Tr. 46,86 6,16 21,68 25,04

I.R.: 3300 cm⁻¹ (ν OH) ; 1780 cm⁻¹ ; 1680 cm⁻¹ (ν C=O)

R.M.N. : 2,50 ppm:s. CH₃-CO ; 3,50 et 3,90 ppm: 2 massifs (AA' BB') dus aux 4H imidazoliniques ; 5,90 ppm: OH (large).

6.11. Acyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles (48).

a) Premier procédé.

0,02 mole de (47), 0,02 mole d'acétate de sodium (2,72g) et 0,5 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés 1 heure au bain marie bouillant dans 25 cm³ d'acide acétique. Après refroidissement et neutralisation au moyen d'une solution saturée de carbonate de sodium, on extrait au moyen de chloroforme ou d'acétate d'éthyle. Après concentration de la phase organique, on isole un précipité de (48) que l'on recristallise du benzène (Rdt 30 à 40%).

b) Second procédé.

0,02 mole de bromhydrate d'acylméthylthio-2 imidazoline (45,HBr), 0,04 mole d'acétate de sodium (5,54g) et 1cm³ d'anhydride acétique sont traités selon le même mode opératoire que celui précédemment décrit (Rdt. 35-45%).

c) Troisième procédé.

0,05 mole de mercapto-2 imidazoline et 0,05 mole de dérivés dicarbonylés α halogénés de type (78) sont traités selon I dans 100 cm³ d'acétone. On obtient ainsi les bromhydrates d'(imidazoliny1-2 thio)-2

phényl-1 butanedione 1,3 et d'(imidazolínyl-2 thio)-3 pentanedione-2,4 de type (121). Par chauffage de ces derniers dans l'éthanol à reflux selon II il se forme les bromhydrates d'acyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles (48,HBr) qui, traités selon Ib, conduisent aux bases correspondantes (Rdt 60 à 75%).

d) Quatrième procédé.

Par chauffage d'un mélange équimoléculaire de mercapto-2 imidazoline et de composés β carbonylés de type (78) dans l'éthanol à reflux selon III, on obtient directement les imidazo (2,1-b) thiazoles sous forme de sels (48,HBr) avec des rendements de l'ordre de 65 à 80%.

e) Cinquième procédé.

0,05 mole de mercapto-2 imidazoline, 0,05 mole de N bromosuccinimide (8,9g) et 0,05 mole d'acétylacétone (82) sont chauffés dans 100 cm³ d'éthanol à reflux selon IV. On obtient les bromhydrates (48,HBr) (Rdt 70-85%).

6.11.1. Benzoyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48a).

Recristallisé de l'acétate d'éthyle F 171-173°.

Analyse C₁₃H₁₂N₂OS

Calc. % C 63,93 H 4,98 N 11,47 O 6,56 S 13,11

Tr. 63,47 5,04 10,92 6,88 12,82

I.R. : 1600 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1580 cm⁻¹ (ν C=N).

R.M.N. : 2,00 ppm:s. CO-CH₃ (3H) ; 3,90 ppm:m. (AA' BB') (4H imidazoliniques) ; 7,40 ppm:m. (5H phényles). (Spectre n° 13).

HBr : (48a,HBr) recristallisé de l'éthanol F 220-223°.

Analyse C₁₃H₁₂N₂OS,HBr

Calc. % N 8,61 Br 24,61

Tr. 8,45 24,53

I.R. : 2950 cm⁻¹ (ν NH⁺) ; 1590 cm⁻¹ (ν C=O)

6.11.2. Bromhydrate d'(imidazolinyl-2 thio)-2 phényl-1 butanedione-1,3
(121a,HBr).

Recristallisé de l'éthanol F 242-244°

Analyse $C_{13}H_{14}N_2O_2S$,HBr. Calc. % N 8,16 Br 23,32
Tr. 8,04 23,56

I.R. : 3100 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}_2^+$) ; 1700 cm^{-1} ; 1590 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$).

6.11.3. Acétyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48b).

Recristallisé de l'acétate d'éthyle F 190-192°.

Analyse $C_8H_{10}N_2OS$.

Calc. % C. 52,74 H 5,49 N 15,38 O 8,80 S 17,60

Tr. 52,54 5,61 15,32 8,87 17,76

I.R. : 1610 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1550 cm^{-1} ($\nu\text{ C=N}$)

R.M.N. : 2,25 ppm:s.(3H) CH_3 ; 2,40 ppm:s. (3H) CO-CH_3 ; 4,00 ppm:m. (système AA' BB', 4H imidazoliniques). (Spectre n° 14).

HBr : (48b,HBr) Recristallisé de l'éthanol F 238-239°.

Analyse $C_8H_{10}N_2OS$,HBr. Calc. % N 10,64 Br 30,42
Tr. 10,54 30,36

I.R. : 3100 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}^+$) ; 1620 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1580 cm^{-1} ($\nu\text{ C=N}$).

6.11.4. Bromhydrate d'(imidazolinyl-2 thio)-3 pentanedione-2,4 (121b,HBr).

Recristallisé de l'éthanol F 232-234° (décomposition).

Analyse $C_8H_{12}N_2O_2S$,HBr. Calc. % N 9,99 Br 28,47
Tr. 9,87 28,56

I.R. : 3100 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}_2^+$) ; 1620 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$).

6.12. [(Imidazolinyl-2 thio)-2 acétyl]-1 pipéridine (124).

a) Premier procédé.

5,38g (0,02 mole) de bromhydrate d'(imidazolinyl-2 thio) acétate d'éthyle (53,HBr) sont chauffés 2 heures dans un excès de pipéridine (20 cm^3) à reflux. Après concentration et refroidissement, on isole un précipité cristallin que l'on recristallise de l'éthanol après lavage à l'éther (Rdt 70%) F 153-154°.

Analyse $C_{10}H_{17}N_3OS$.

Calc. % C 52,86 H 7,49 N 18,50 O 7,04 S 14,09

Tr. 52,78 7,54 18,43 7,15 14,02

I.R. : 3150 cm^{-1} (ν NH) ; 1650 cm^{-1} (ν C=O) : 1540 cm^{-1} (ν C=N).

b) Second procédé.

3,11g. (0,01 mole) de bromhydrate d' [(acétyl-1 imidazolinyl-2) thio] acétate d'éthyle (47c) sont chauffés dans 20 cm^3 de pipéridine à reflux pendant 2 heures. Après concentration il vient un précipité de (124) F 152-153°, sans dépression après mélange avec un échantillon précédemment préparé selon le premier procédé.

6.13. Ethoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6imidazo (2,1-b) thiazole (48c).

2,04g (0,02 mole) de mercapto-2 imidazoline sont chauffés selon III avec 0,02 mole ($2,7\text{ cm}^3$) d' α chloroacétylacétate d'éthyle. On obtient ainsi, selon BLACKSHIRE et SHARPE (24), le chlorhydrate (48c, HCl). Après dissolution dans l'eau et action de l'ammoniaque selon Ib, on isole la base correspondante (48c) que l'on recristallise de l'éthanol F 72-73° (Rdt 75%).

Analyse $C_9H_{12}N_2O_2S, H_2O$

Calc. % C 46,95 H 6,08 N 12,18 O 20,85 S 13,91

Tr. 46,45 6,22 11,80 21,55 13,83

I.R. : 3400 cm^{-1} (ν OH) ; 1720 cm^{-1} (ν C=O) ; 1150 cm^{-1} (ν C-O) ; 1640 cm^{-1} (ν C=N).

R.M.N. : 1,30 ppm:t. CH_3 (Et), J=7Hz ; 2,40 ppm:s. CH_3 ; 4,00 ppm:m. (4H imidazoliniques) système AA' BB' ; 4,20 ppm:q. CH_2 , J=7Hz. (Spectre n° 15).

HCl : (48c, HCl) F 185-186° ; litt. (24) 184-185°.

Analyse $C_9H_{12}N_2O_2S, HCl, 0,5 H_2O$, conformément à (24).

6.14. Bromhydrate de [tétrahydro-2,(3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127, HBr).

$2,9\text{ cm}^3$ (0,02 mole) d' α bromoacétylacétate d'éthyle (78c) et

2,04g (0,02 mole) de mercapto-2 imidazoline sont traités selon I au sein de 50 cm³ d'acétone. On isole un précipité que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 85%) F 199-200°.

Analyse C₉H₁₂N₂O₂S, HBr.

Calc. % C 36,86 H 4,43 N 9,55 O 10,92 S 10,92 Br 27,30

Tr. 36,67 4,50 9,66 10,72 10,72 27,59

I.R. : 3000 cm⁻¹ (ν NH⁺) ; 1720 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1570 cm⁻¹ (ν C=N⁺) ; 1180 cm⁻¹ (ν C-O).

R.M.N. protonique: 1,20 ppm:t.CH₃ (Et), J=7Hz ; 4,20 ppm:m.CH₂ (Et) et 4H imidazoliniques ; 5,10 ppm:d. (2H thiazoliques), J=2Hz ; 5,50 ppm:t. =CH-COOEt, J = 2Hz. (Spectre n° 16).

R.M.N. du ¹³C : 175,0 ppm: C=O ; 165,7 ppm: C=N ; 149,6 ppm:C₃ ; 95,3 ppm: C₃ ; 59,6 ppm: O-CH₂ ; 50,2 ppm: C₅ ; 43,6 ou 44,1 ppm:C₆ ; 43,6 ou 44,1 ppm: C₂ ; 14,1 ppm:CH₃. (Diagramme 1).

6.15. [Tétrahydro- 2,(3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolylidène-3] acétate d'éthyle (127).

a) Premier procédé.

Le bromhydrate correspondant (127, HBr) après dissolution dans l'eau est traité par l'ammoniaque selon Ib ou après mise en suspension dans l'éthanol selon Ia. On isole (127) que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 70%) F 130-132°.

Analyse C₉H₁₂N₂O₂S, 0,5 H₂O

Calc. % 48,86 H 5,88 N 12,67 O 18,09 S 14,48

Tr. 48,60 5,70 12,67 17,36 14,43

I.R.: 3300 cm⁻¹ (ν OH) ; 1710 cm⁻¹ (ν C=O) ; 1620 cm⁻¹ (ν C=N) ; 1160 cm⁻¹ (ν C-O).

Après recristallisation de la pipéridine la bande de vibration OH disparaît.

R.M.N. protonique : 1,25 ppm:t. CH₃ (Et), J=7Hz ; 3,50 ppm: (2H) et 4,30 ppm (2H) : système AA' BB' dû aux 4H imidazoliniques ; 4,10 ppm:q. CH₂ (Et), J = 7Hz ; 4,85:s. (3H) dû aux 2H thiazoliques et à 1 H éthylénique exocyclique en 3'. (Spectre n° 17).

R.M.N. du ^{13}C : 167,0 ppm: C=O ; 164,0 ppm: C=N ; 149,7 ppm: C_3 ; 86,7 ppm: C_3 ; 60,5 ppm: $\text{O}-\text{CH}_2-$; 58,5 ppm: C_5 ; 43,4 ppm: C_6 ; 40,4 ppm: C_2 ; 14,3 ppm: CH_3 . (Diagramme 1).

b) Second procédé.

Le bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c,HBr) (dont nous avons vu un mode de préparation au § 4.19) est traité selon le même protocole que (127,HBr) et conduit après transposition à (127).

c) Troisième procédé.

2,04g (0,02 mole) de mercapto-2 imidazoline et 2,9 cm³ (0,02 mole) d' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) sont placés dans 50 cm³ d'acétone en présence de 2,12g de carbonate de sodium (0,02 mole). L'agitation à température ambiante est maintenue pendant 24 heures. Après filtration, afin d'éliminer le sel minéral, la phase acétonique est concentrée sous pression réduite et abandonne (127) dont les constantes sont conformes (Rdt 55%). Les points de fusion ne sont pas déprimés après mélange.

6.16. Bromhydrate de [(dihydro-4,5 imidazolyl-2) thio]-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (129c,HBr).

0,02 mole de mercapto-2 imidazoline (2,04g) et 2,9 cm³ d' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) sont placés dans 50 cm³ d'acétone et agités pendant 1 heure à température ambiante. Il se forme rapidement un précipité que l'on isole par filtration et lave à l'acétone (Rdt 50%) F 174-177° (déc.).

Analyse $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$,HBr

Calc. % C 34,72 H 4,82 N 10,29 O 15,43 S 9,00 Br 25,72
Tr. 34,75 4,98 10,45 15,31 9,10 25,78

I.R. : 3100 cm⁻¹ (νNH_2^+) ; 1710 cm⁻¹ ($\nu \text{C=O}$) ; 1680 cm⁻¹ ($\nu \text{C=O}$) ; 1580 cm⁻¹ ($\nu \text{C=N}^+$) ; 1150 cm⁻¹ ($\nu \text{C-O}$).

R.M.N. (D.M.S.O. deutérié +T.H.F.) : 1,30 ppm:t. CH_3 (Et), J=7Hz ;

3,95 ppm:s. (2H) $\underline{\text{CH}_2}$ -COOEt ; 4,20 ppm:q. CH_2 (Et), $J = 7$ Hz ; 4,40 ppm:s. (6H dont 4H imidazoliniques et 2H dûs à $\text{S}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-$) ; 6,90 ppm:s. NH_2 .

6.17. Bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c, HBr).

a) Premier procédé.

Par chauffage dans l'éthanol selon II de (129c, HBr). Recristallisation de l'éthanol (Rdt 85%) F 207-210°.

Analyse $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}, \text{HBr}$

Calc. % C 36,86 H 4,43 N 9,55 O 10,92 S 10,92 Br 27,30
Tr. 36,96 4,59 9,62 11,06 10,22 27,32

I.R. : 3200 cm^{-1} (νNH^+) ; 1720 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$) ; 1570 cm^{-1} ($\nu \text{C=N}^+$) ; 1180 cm^{-1} ($\nu \text{C-O}$).

R.M.N. protonique : 1,20 ppm:t. CH_3 (Et), $J = 7$ Hz ; 3,95 ppm:s. (2H) $\underline{\text{CH}_2}$ -COOEt ; 4,20 ppm:q. CH_2 (Et), $J = 7$ Hz ; 4,40 ppm:s. (4H imidazoliniques) 6,95 ppm:s. (1H thiazolique) ; 9,95 ppm: NH^+ . (Spectre n° 18.).

R.M.N. du ^{13}C : 170,4 ppm : C=O ; 168,0 ppm: C=N ; 130,7 ppm: C_3 ; 109,2 ppm: C_2 ; 61,2 ppm: $\text{O}-\text{CH}_2$; 50,7 ppm: C_5 ; 46,3 ppm: C_6 ; 32,0 ppm: C_3' ; 13,9 ppm: CH_3 . (Diagramme 1).

b) Second procédé.

Egalement obtenu par chauffage d'un mélange équimoléculaire d' ω bromoacétylacétate d'éthyle (83c) et de mercapto-2 imidazoline dans l'éthanol à reflux selon BLACKSHIRE et SHARPE (24). Après recristallisation de l'éthanol (Rdt 75%) F 199-204° ; litt. (24) 196-199° sans dépression après mélange avec l'échantillon obtenu précédemment (F 199-204°).

6.18. Bromhydrate de [(dihydro-4,5 imidazolyl-2) thio] -4 phényl-1 butanedione-1,3 (129a, HBr).

0,02 mole d' ω bromobenzoylacétone (83a) (4,82g) et 0,02 mole (2,04g) de mercapto-2 imidazoline sont placés dans 50 cm^3 d'acétone et

traitées selon I. On isole (129a,HBr) (Rdt 75%) F 225-227° (déc.).

Analyse $C_{13}H_{14}N_2O_2S, HBr$

Calc. % C 45,48 H 4,37 N 8,16 O 9,33 S 9,33 Br 23,32

Tr. 45,26 4,29 8,26 9,36 9,16 23,42

I.R. : 3100 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}_2^+$) ; 1670 cm^{-1} et 1620 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1550 cm^{-1} ($\nu\text{ C=N}^+$).

6.19. Bromhydrate de benzoylméthyl-3 dihydro 5,6 imidazo (2,1-b) thiazole
(128a,HBr).

a) Premier procédé.

Par chauffage de (129a,HBr) dans l'éthanol à reflux selon II.
(Rdt 75%) F 223-225°.

b) Second procédé.

4,82g (0,02 mole) d' ω bromobenzoylacétone (83a) et 2,04g (0,02 mole) de mercapto-2 imidazoline sont chauffés 2 heures dans 50 cm^3 d'éthanol à reflux selon III. Après concentration on isole un précipité que l'on recristallise de l'éthanol (Rdt 70%) F 224-226°, sans dépression après mélange avec un échantillon préparé selon le premier procédé (6.19.a.)

Analyse $C_{13}H_{12}N_2OS, HBr$

Calc.% C 48,00 H 4,00 N 8,61 O 4,92 S 9,85 Br 24,61

Tr. 47,95 4,05 8,58 4,99 9,78 24,53

I.R. : 3200 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}^+$) ; 1660 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) ; 1550 cm^{-1} ($\nu\text{ C=N}^+$) ; 1210 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O}$).

R.M.N. : 4,30 ppm:s. (4H imidazolyniques) ; 4,70 ppm:s. $-\text{CH}_2-\text{CO}$; 6,90 ppm:s. (1H thiazolique) ; 7,60 et 8,10 ppm:2 massifs (3+2H phényliques).

6.20. Benzoylméthylidène-3 tétrahydro-2,(3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazole
(130).

Par action de l'ammoniaque selon Ib sur une suspension aqueuse de (128a,HBr), on obtient un précipité que l'on recristallise de l'éthanol

(Rdt 75%) F 162-164°.

Analyse $C_{13}H_{12}N_2OS, 0,5 H_2O$

Calc. % C 61,66 H 5,14 N 11,06 O 9,48 S 12,65

Tr. 62,17 5,04 10,72 8,88 12,62

I.R. : 3200 cm^{-1} (ν OH) ; 1640 cm^{-1} (ν C=O) ; 1540 cm^{-1} (ν C=N).

R.M.N. : 3,60 et 4,30 ppm: 2m. (sous forme de triplet dégénéré) correspondant aux 4H imidazoliniques ; 5,05 ppm:d. (2H thiazoliques), J = 2Hz ; 6 ppm:t. (1H éthylénique exocyclique), J=2Hz ; 7,30 et 7,80 : 2 massifs (3+2 H phényliques). (Spectre n° 19).

6.21. Bromhydrate de benzoylméthylidène-3 tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (130,HBr).

Après solution dans l'acétone de (130); on maintient quelques minutes un courant gazeux d'acide bromhydrique (action du brome sur du naphthalène). Il se forme un précipité que l'on isole par filtration et lave abondamment à l'acétone froid afin d'éliminer l'excès d'acide bromhydrique. Recristallisation de l'éthanol, F 212-214° (déc.).

Analyse $C_{13}H_{12}N_2OS, HBr$.

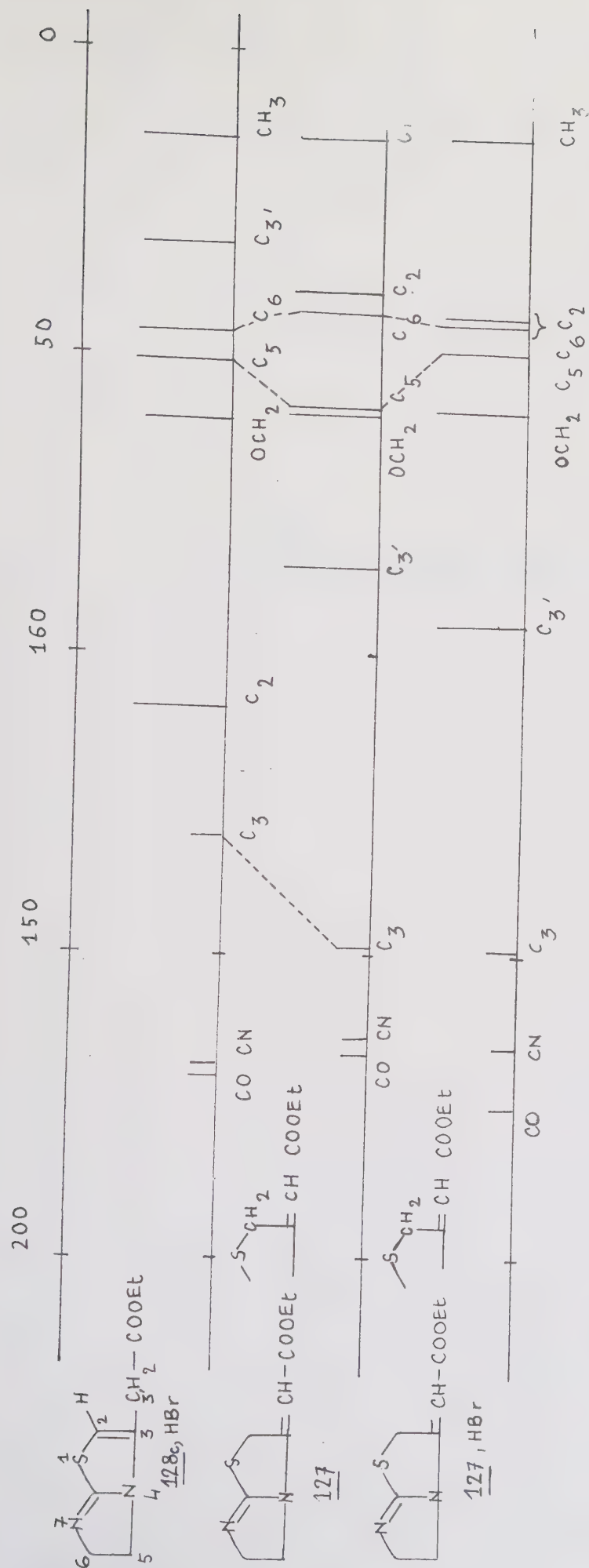
Calc. % C 48,00 H 4,00 N 8,61 O 4,92 S 9,85 Br 24,61

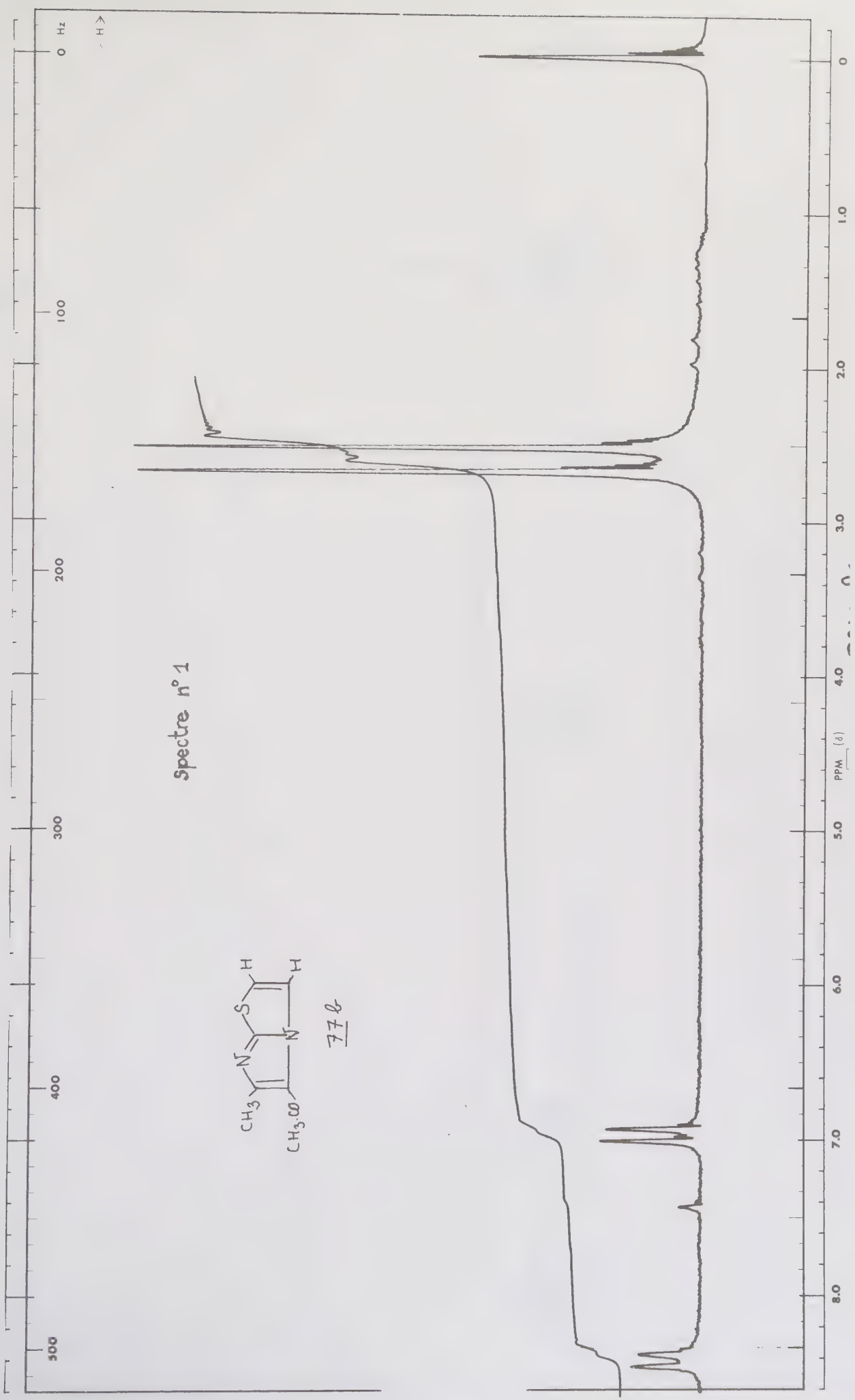
Tr. 47,75 4,28 8,57 5,18 9,65 24,48

I.R.: 2950 cm^{-1} (ν NH^+) ; 1640 cm^{-1} (ν C=O) ; 1550 cm^{-1} (ν C=N⁺) ; 1200 cm^{-1} (ν C-O).

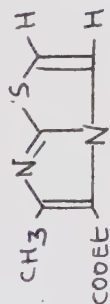
R.M.N. : 4,30 ppm:s. (4H imidazolyniques) ; 4,70 ppm:s. (2H) ; 6,85 ppm:s. (1H) ; 7,70 et 8,10 ppm: 2 massifs (3+2H phényliques).

S P E C T R E S D E R E S O N A N C E
M A G N E T I Q U E N U C L E A I R E

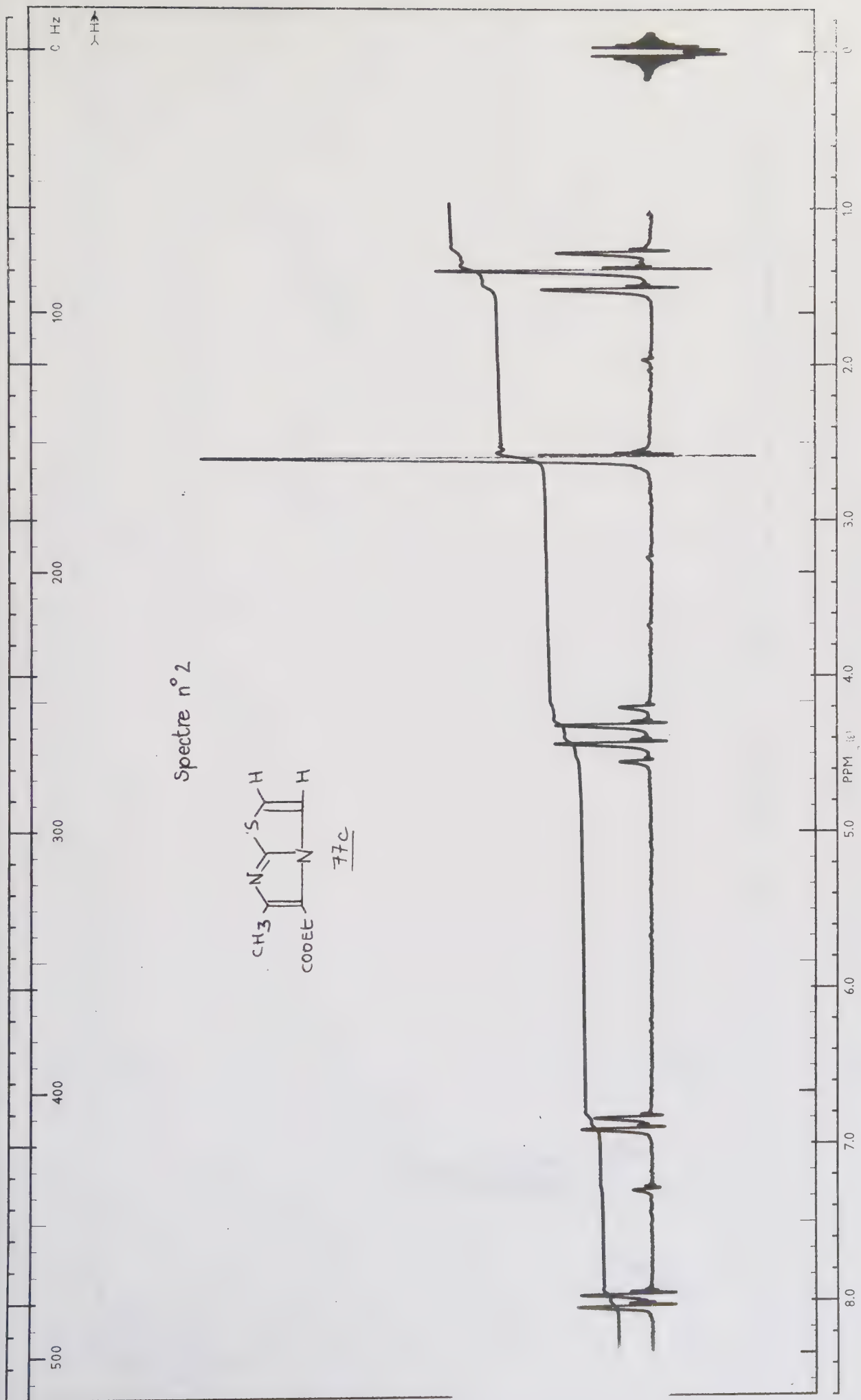


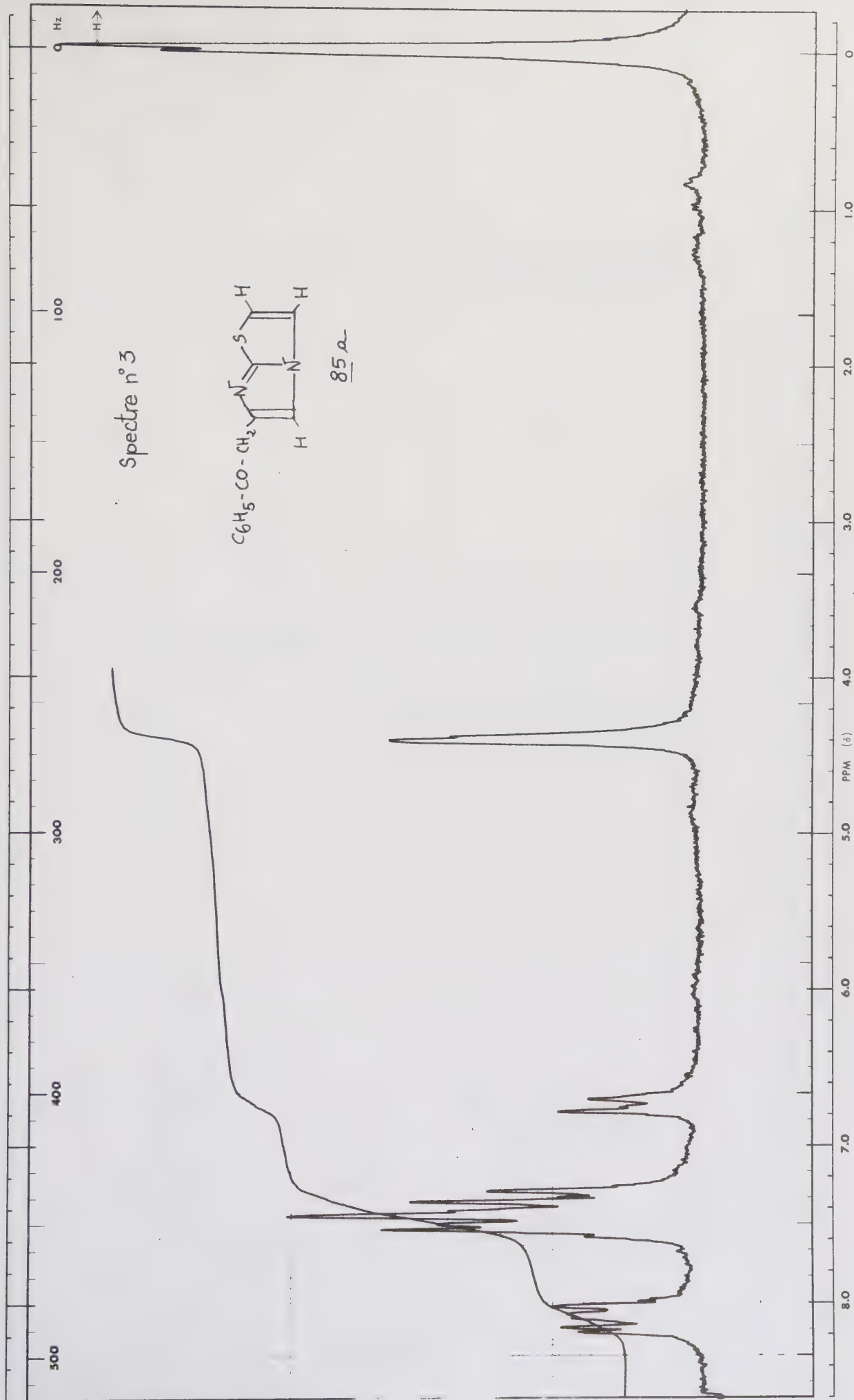


Spectre n° 2

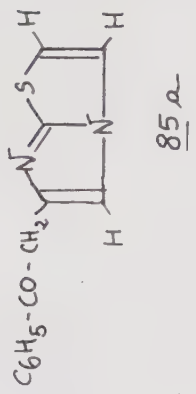


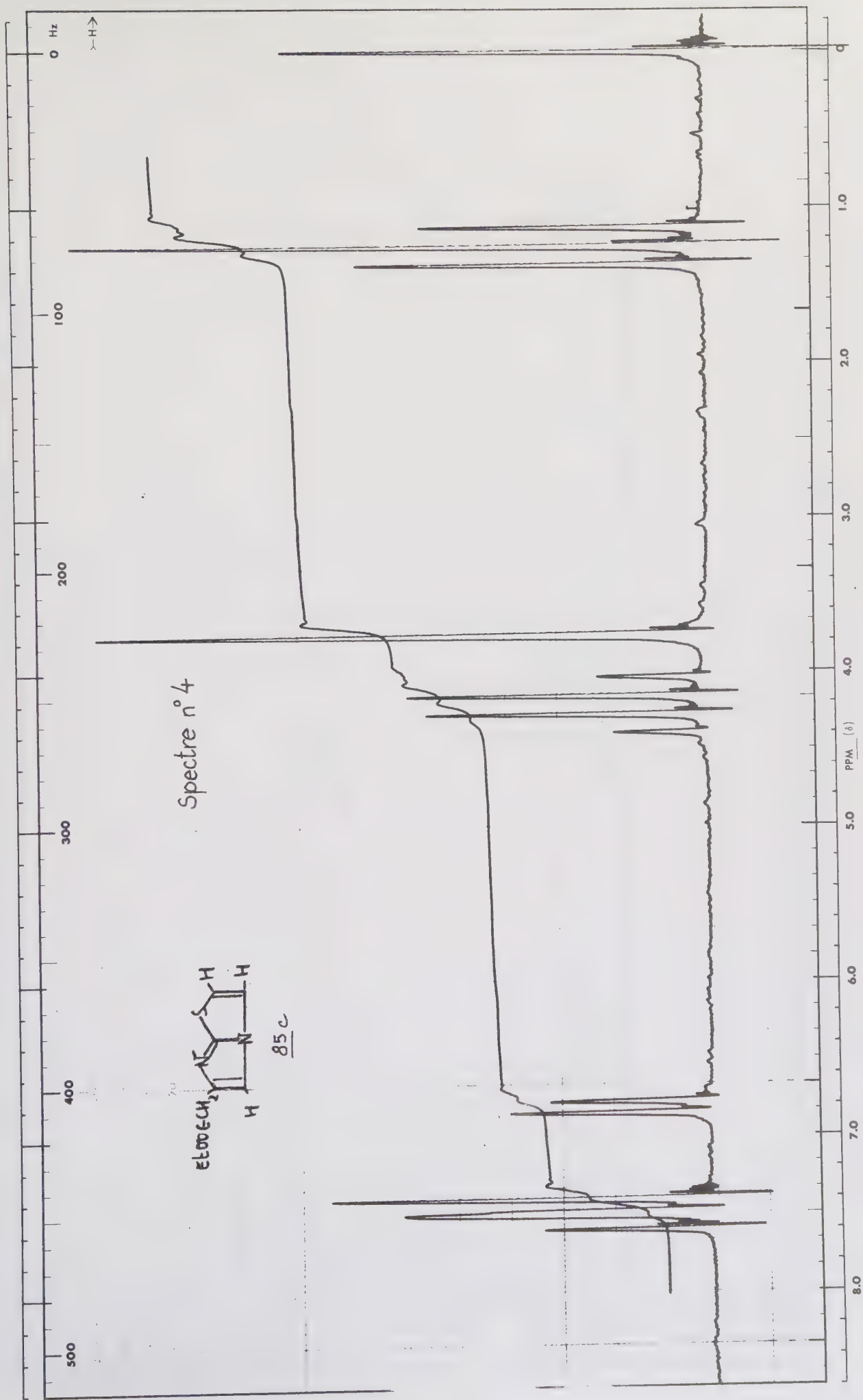
77C

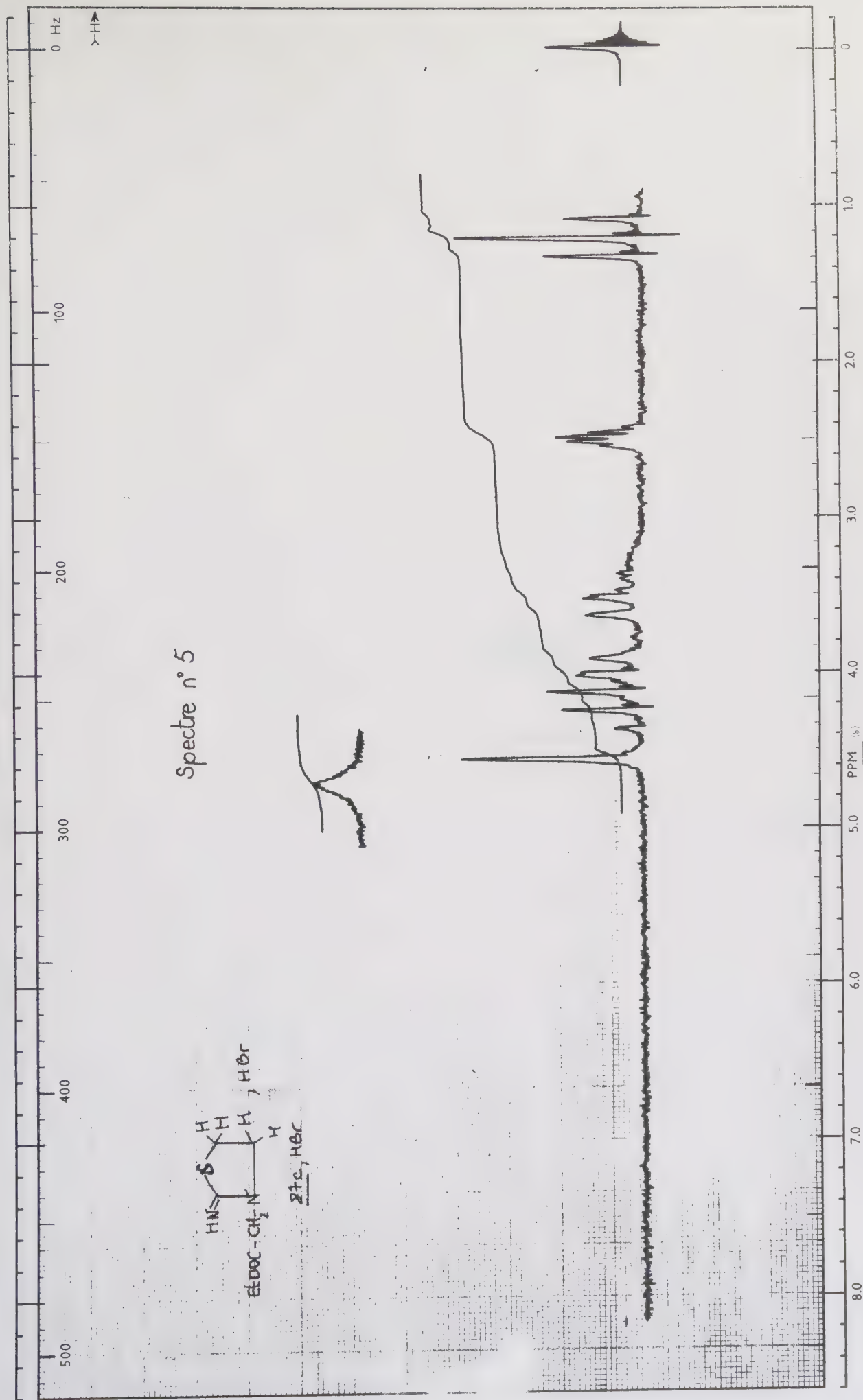


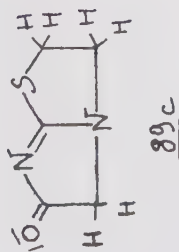
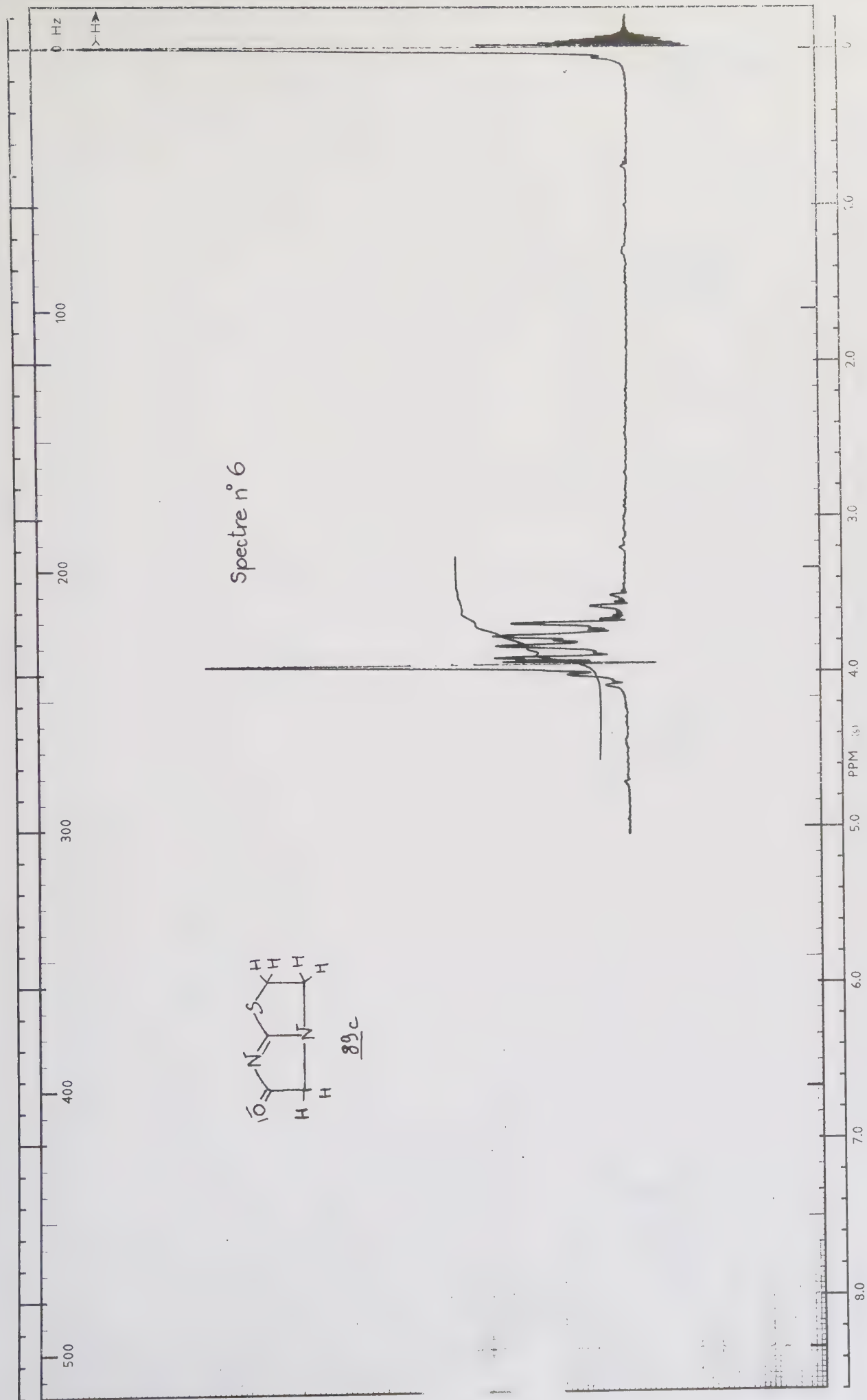


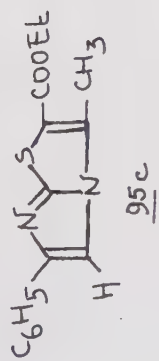
Spectre n° 3



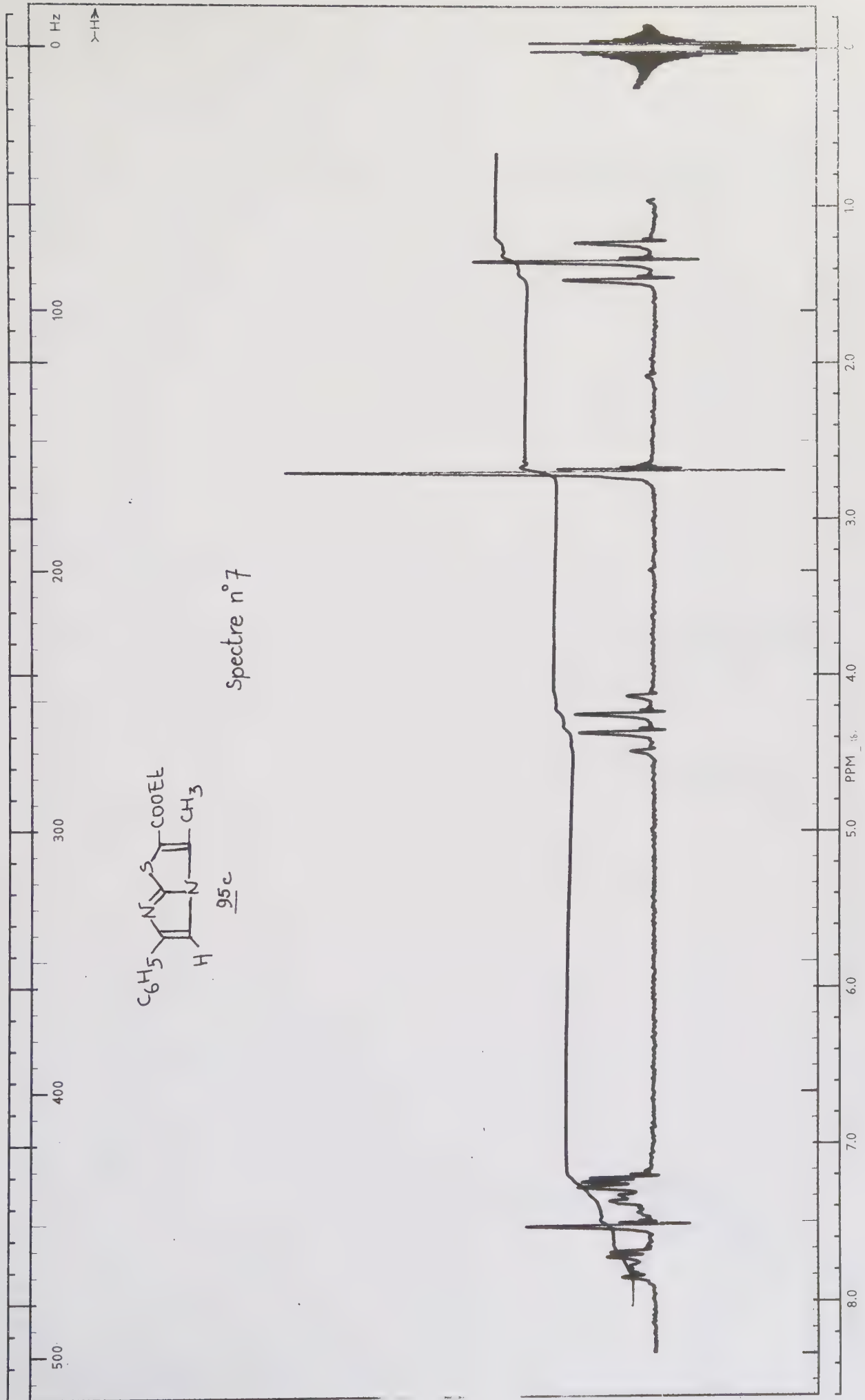


CC1=NC(=S)C(C1)C(=O)O

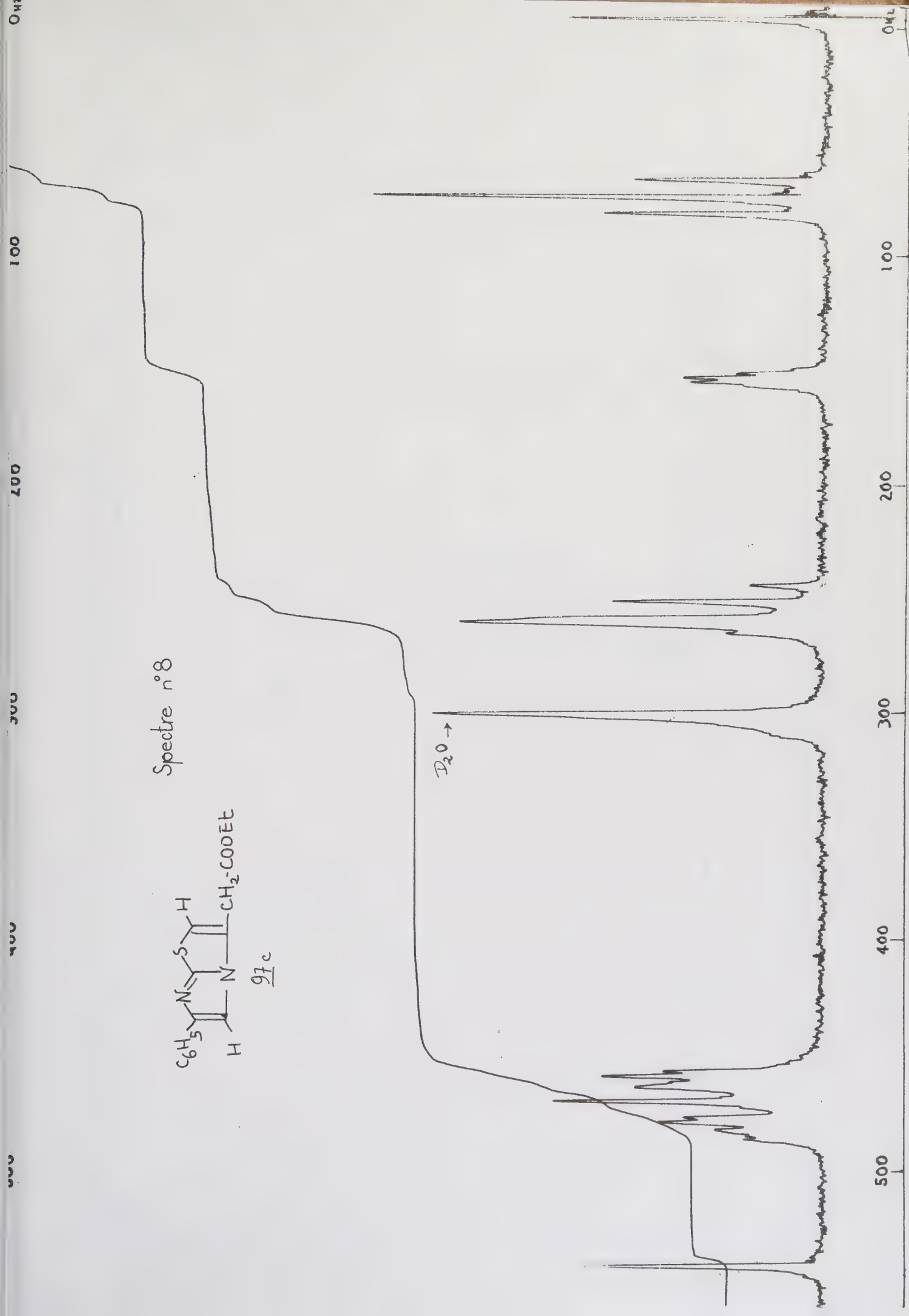
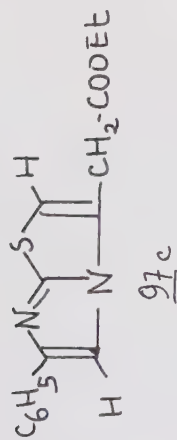




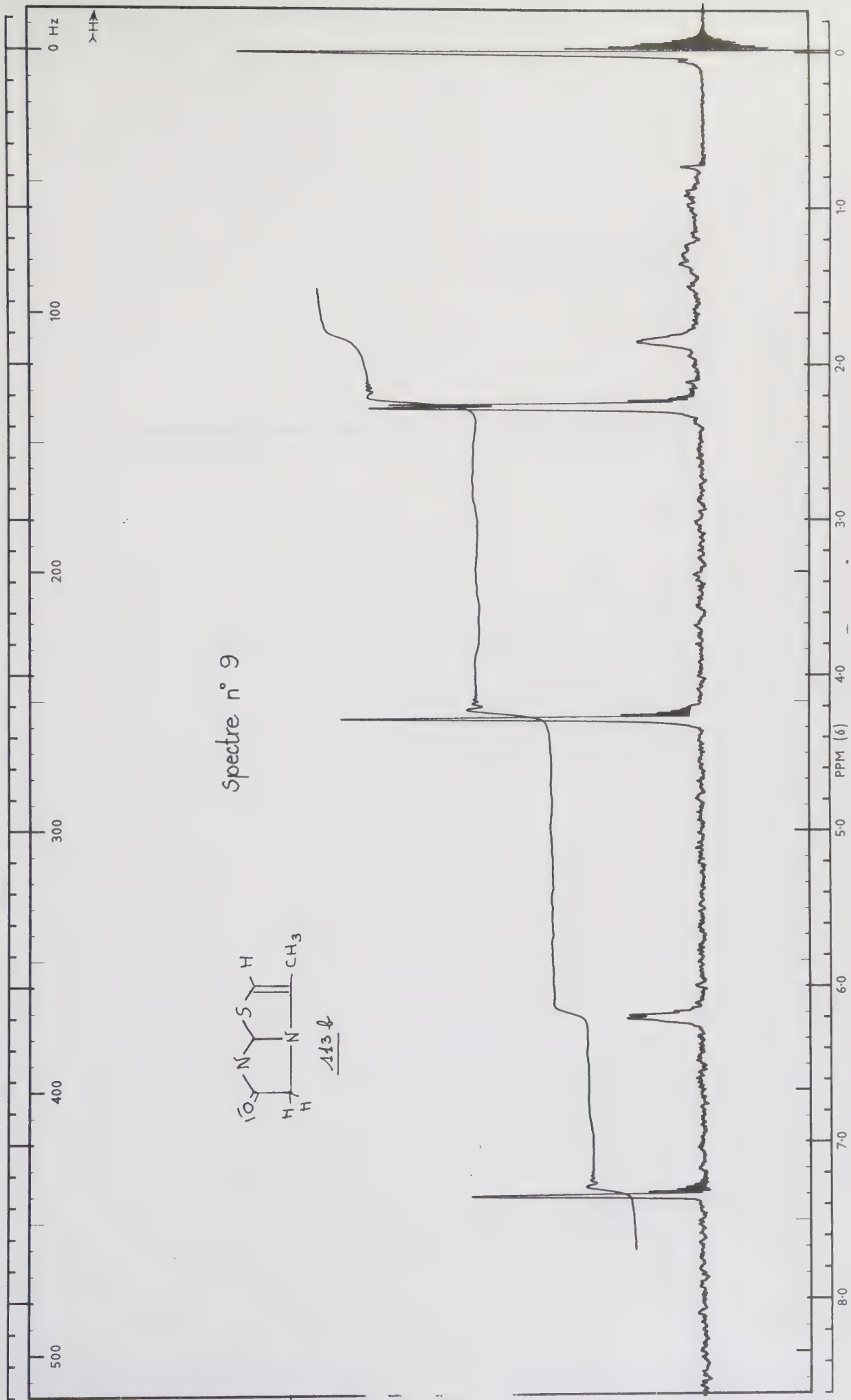
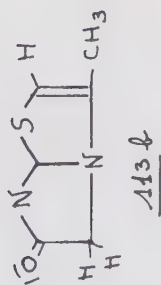
Spectre n° 7

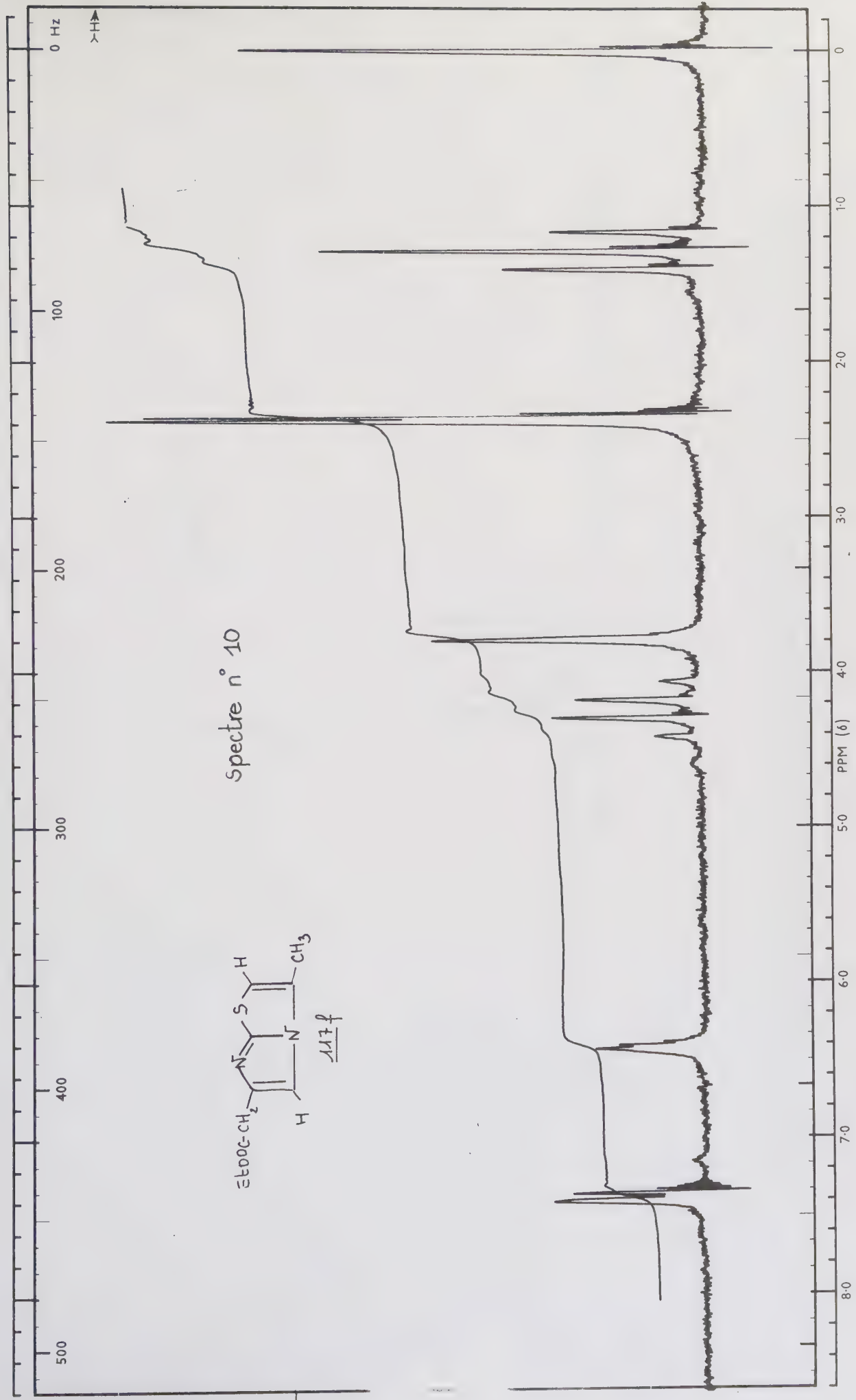


Spectre n°8

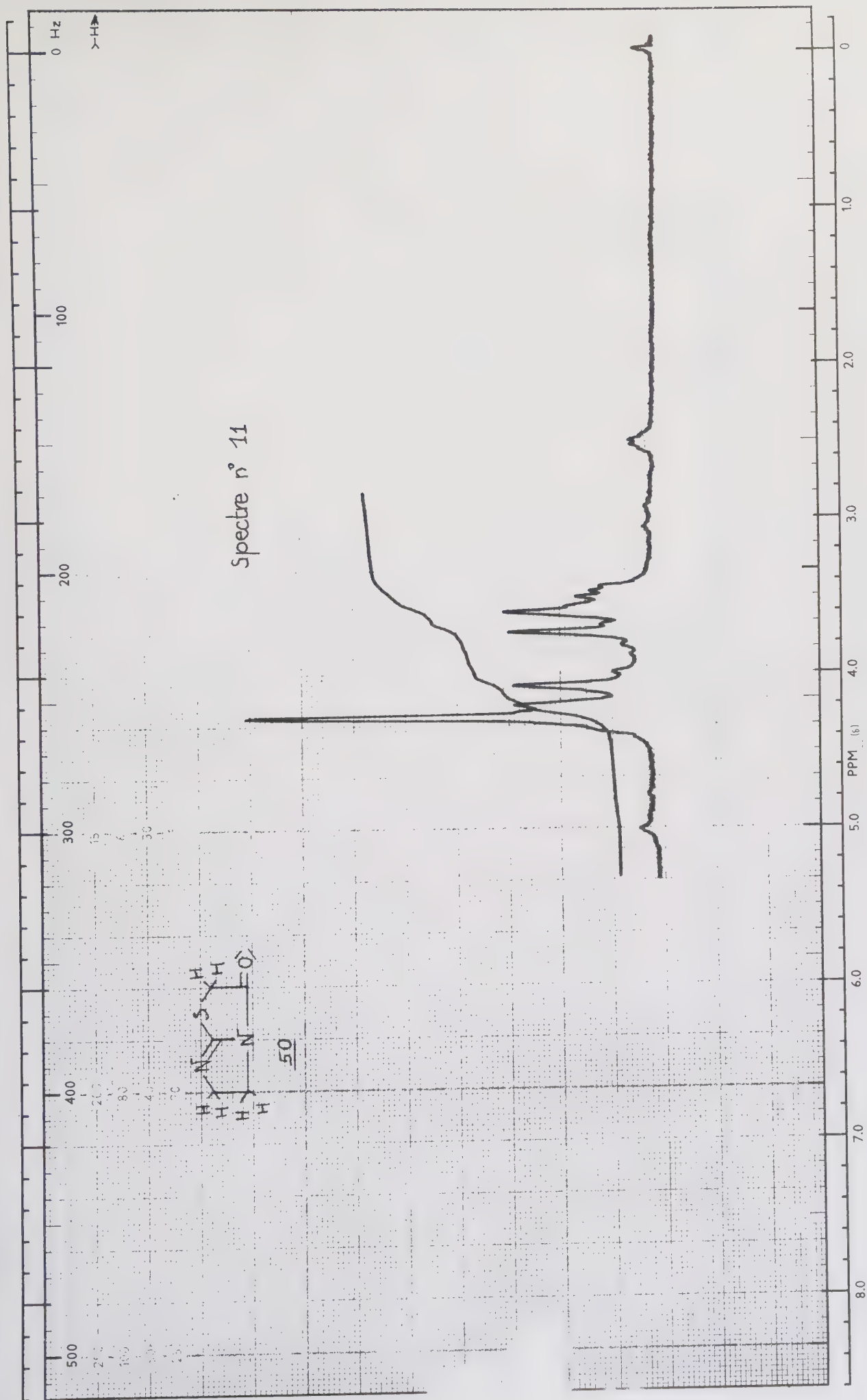


Spectre n° 9

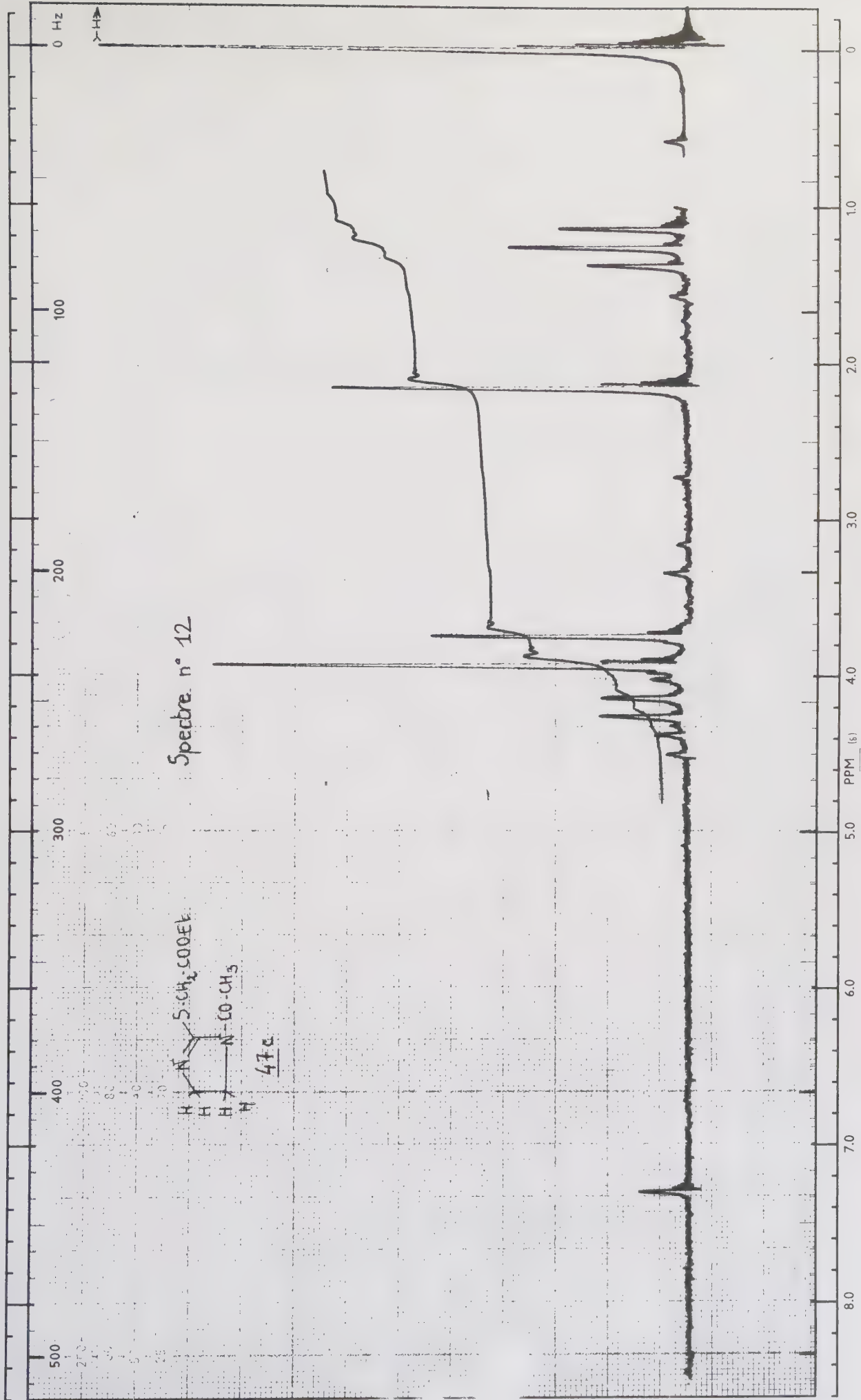
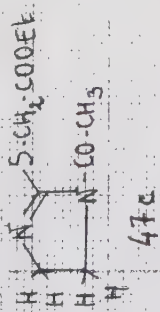


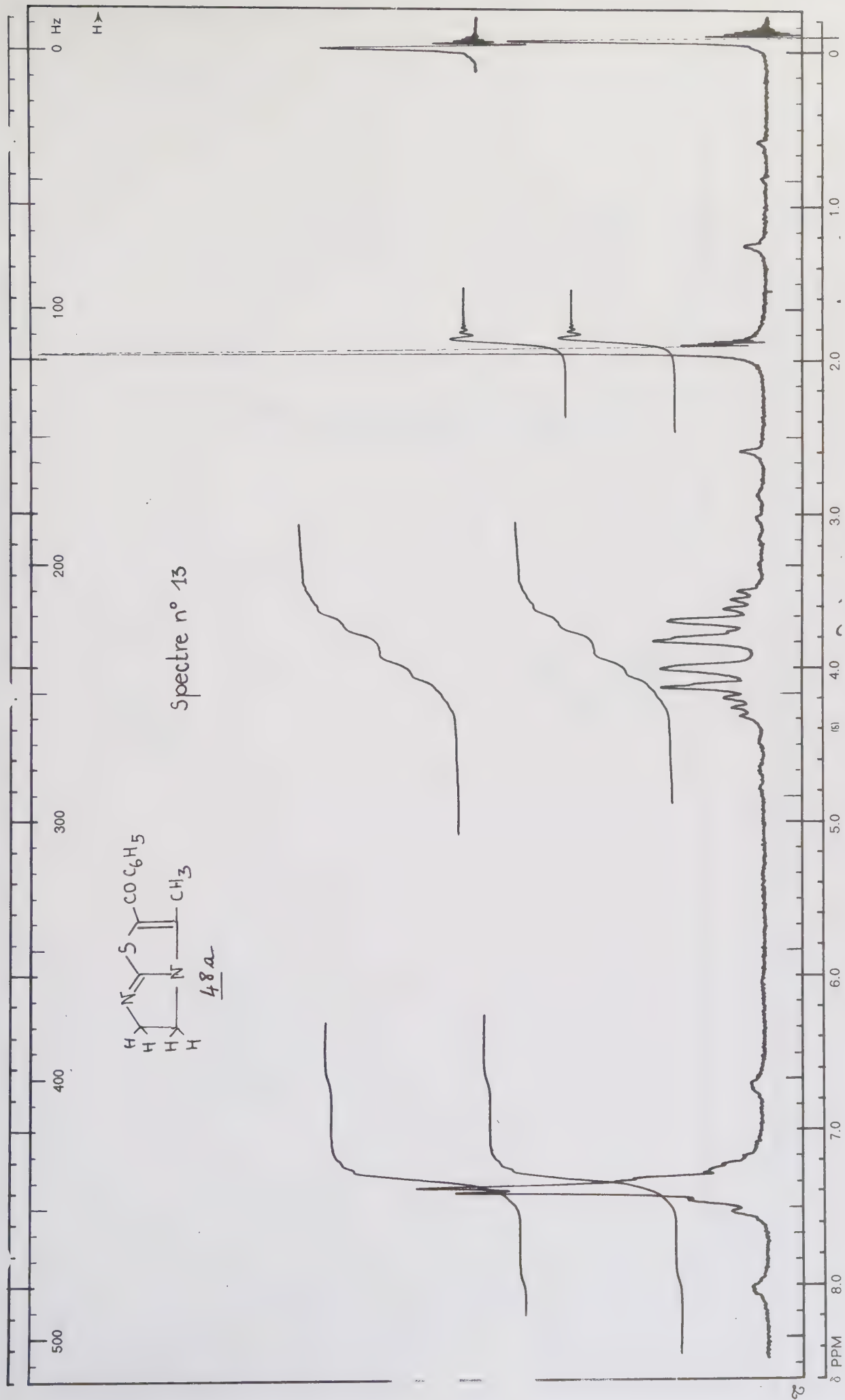


Spectre n° 10

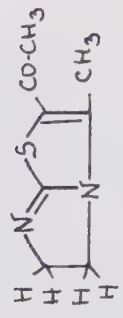


Spectre n° 12

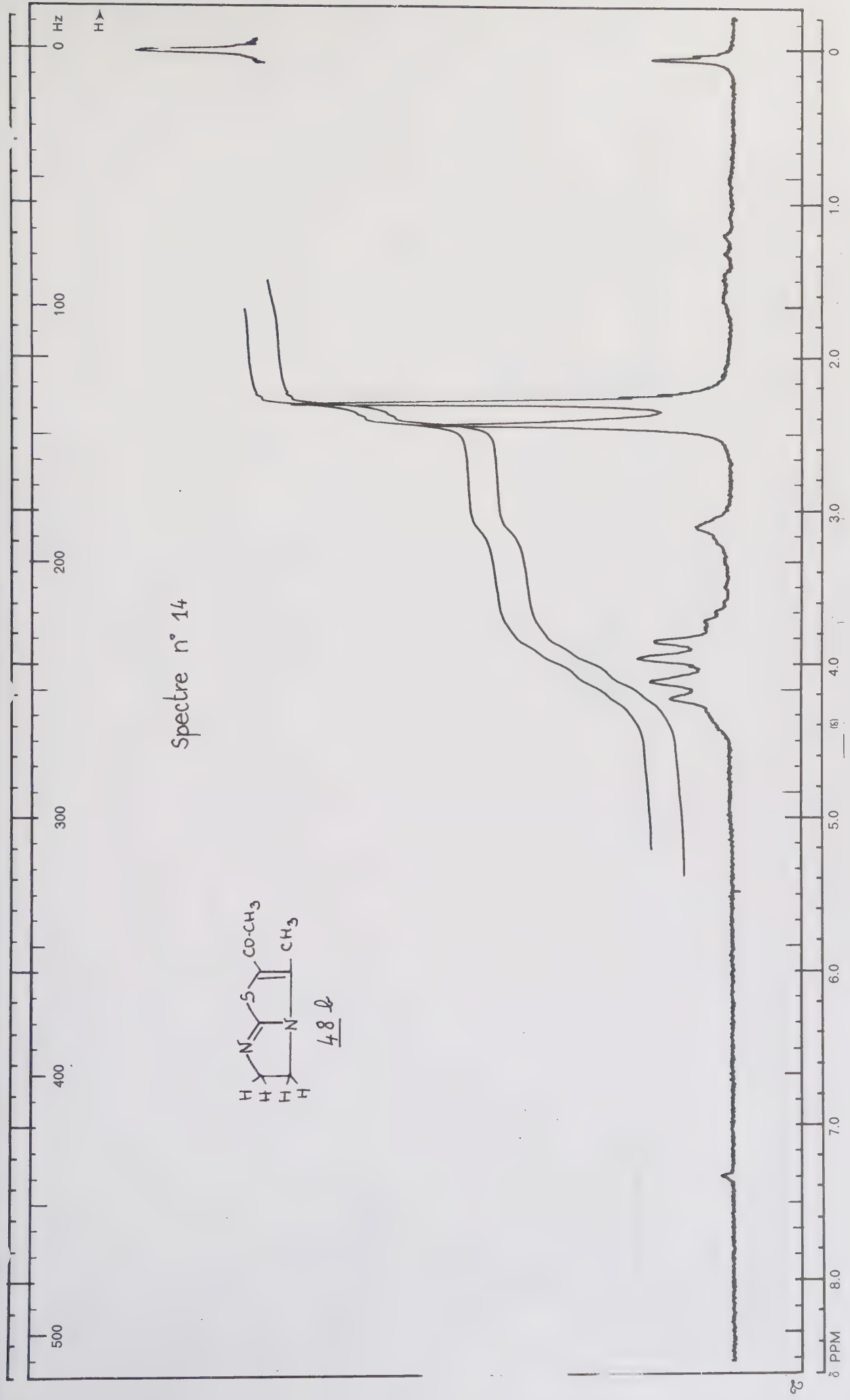




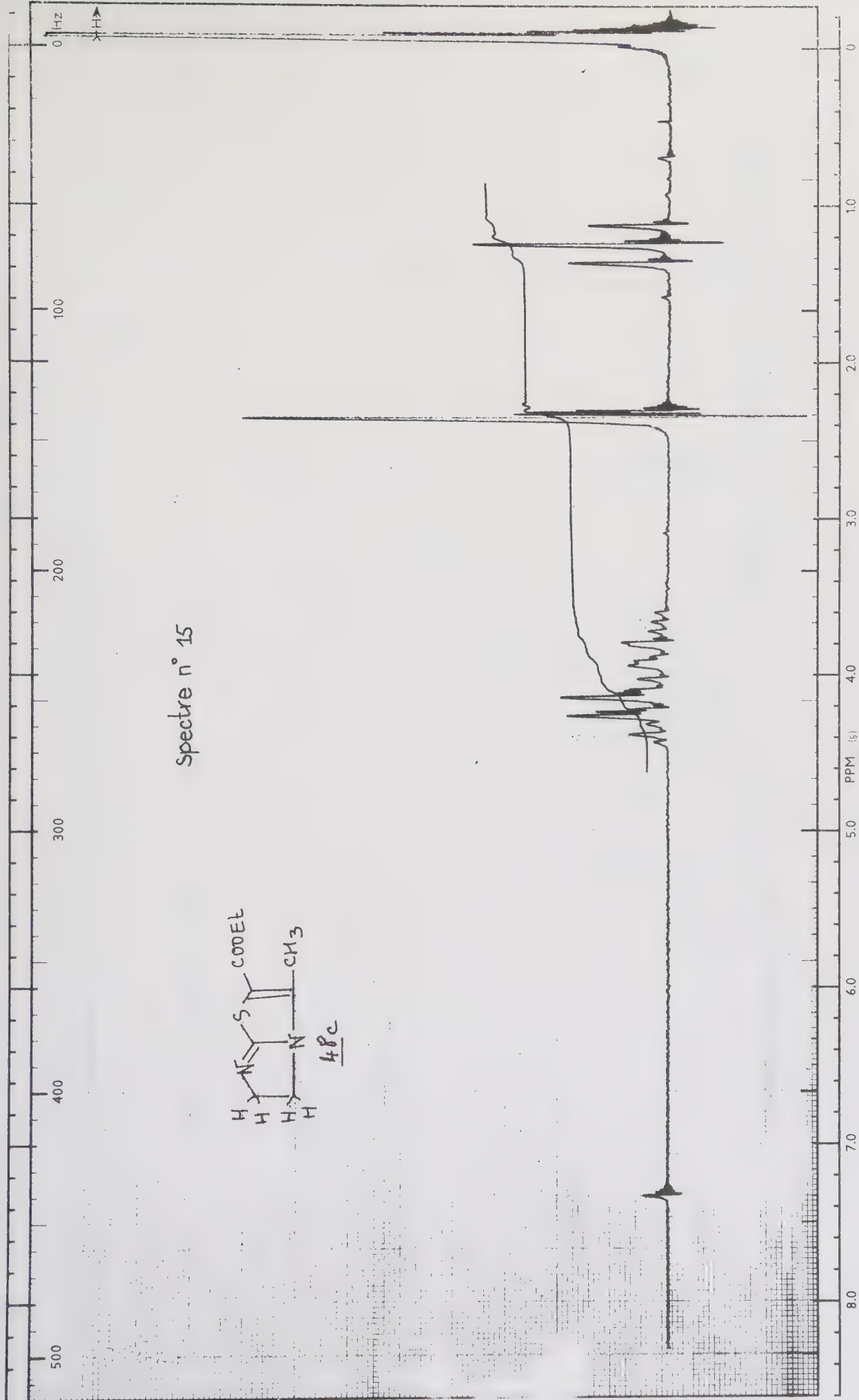
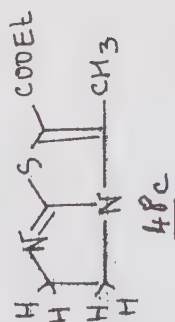
Spectre n° 14



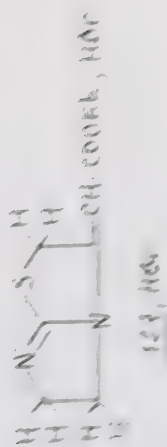
48 d



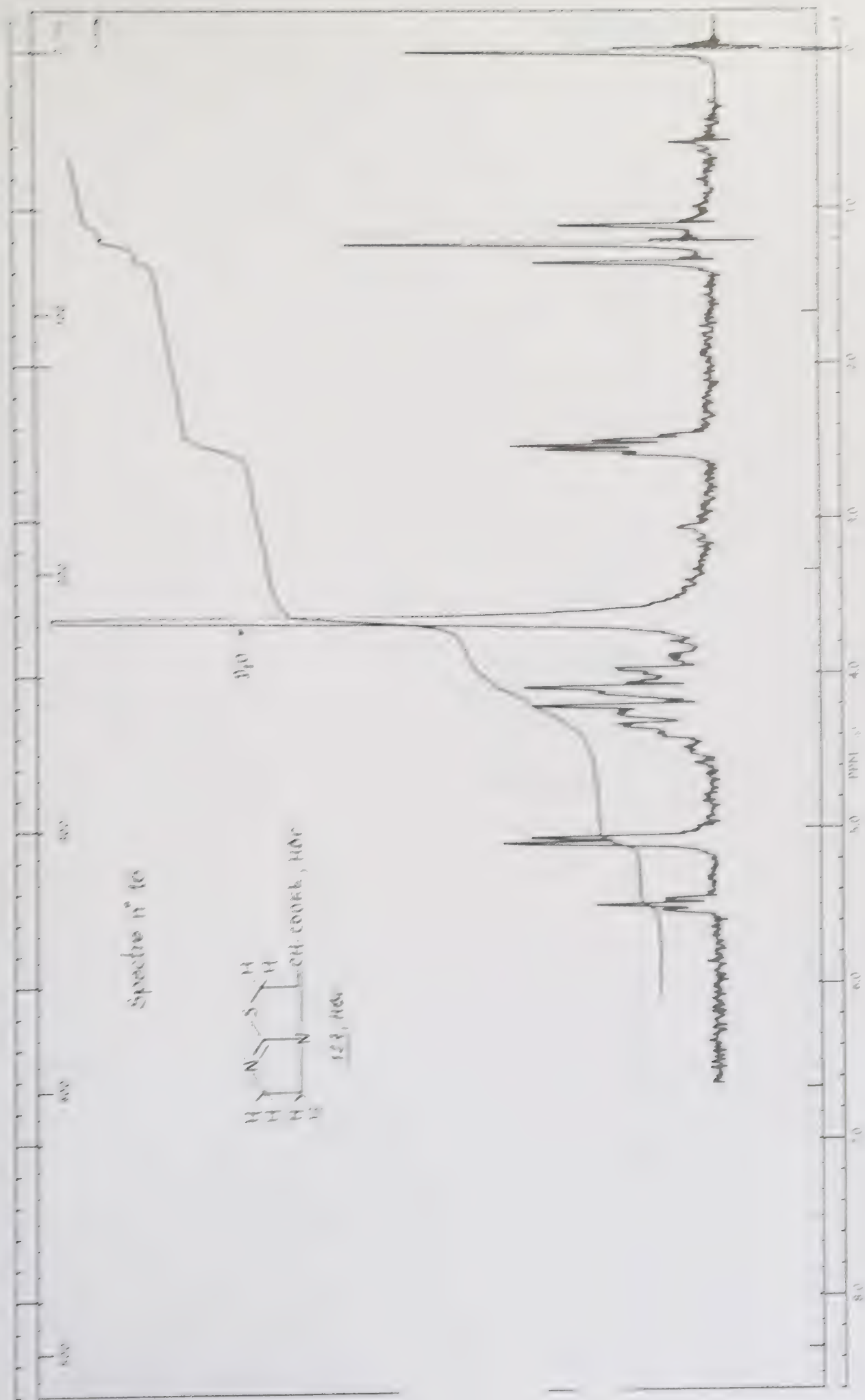
spectre n° 15



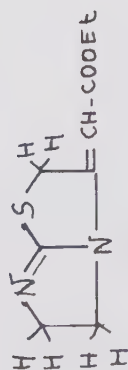
Spectro n° 10



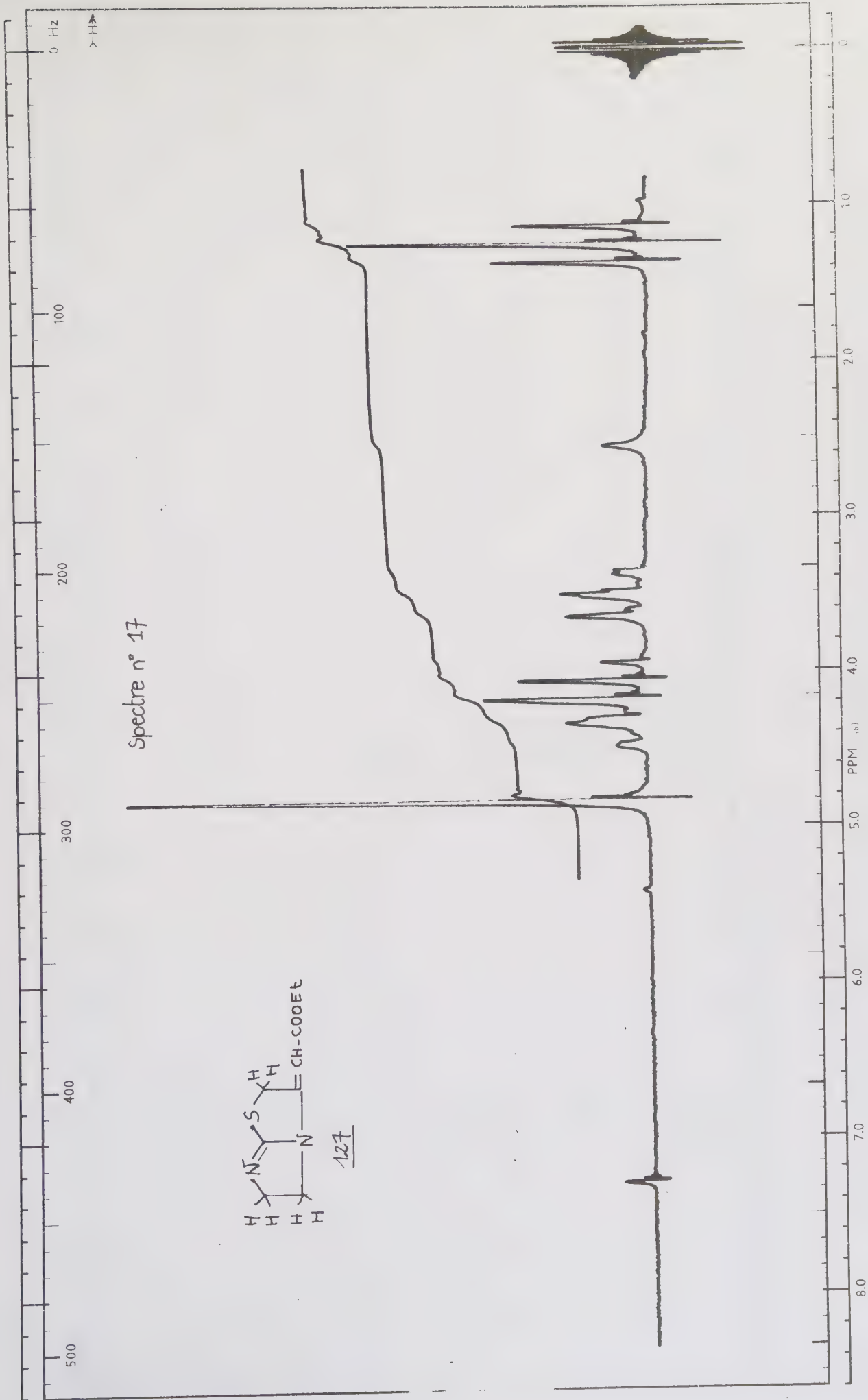
H₂O

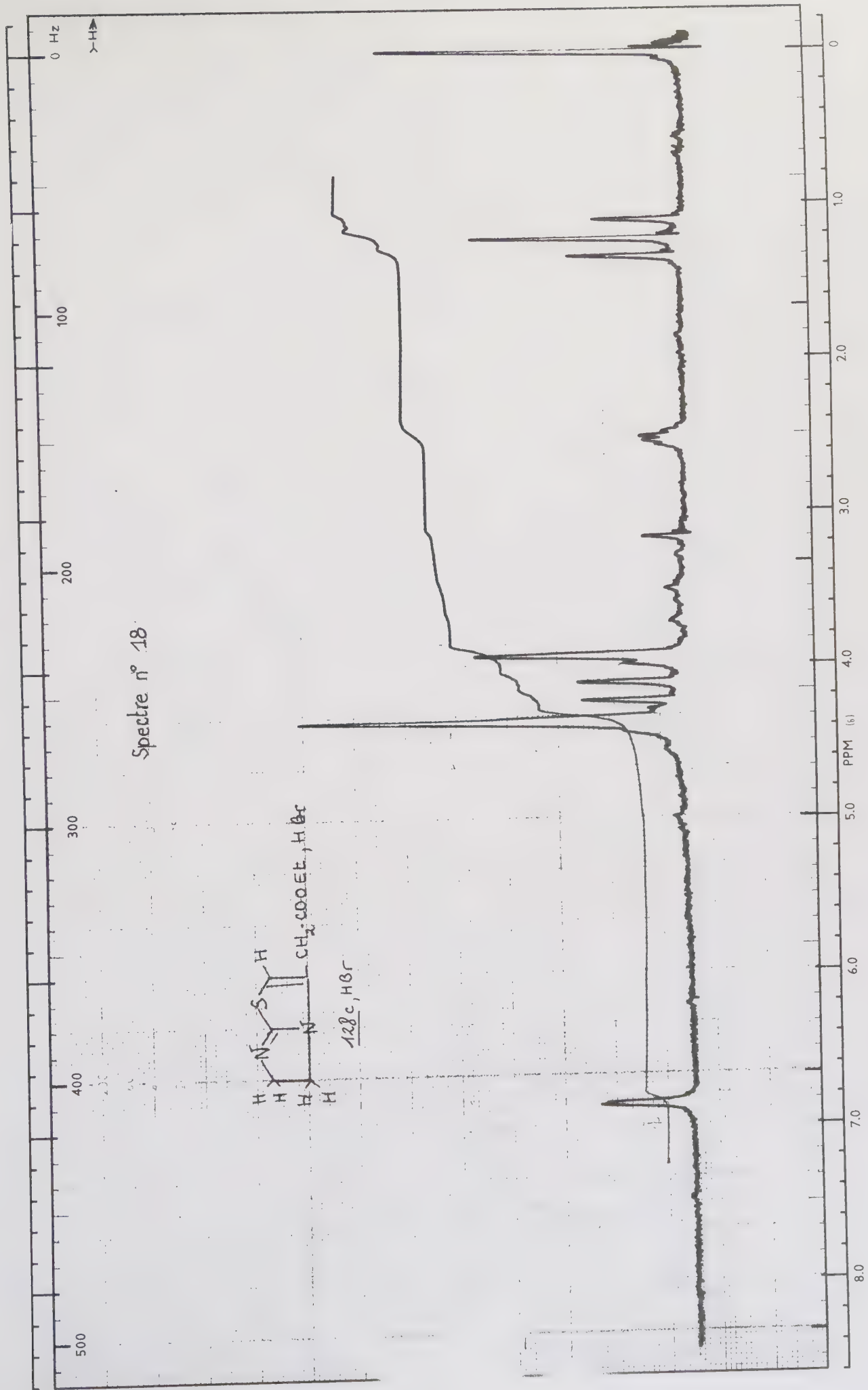


Spectre n° 17

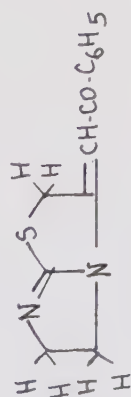


127

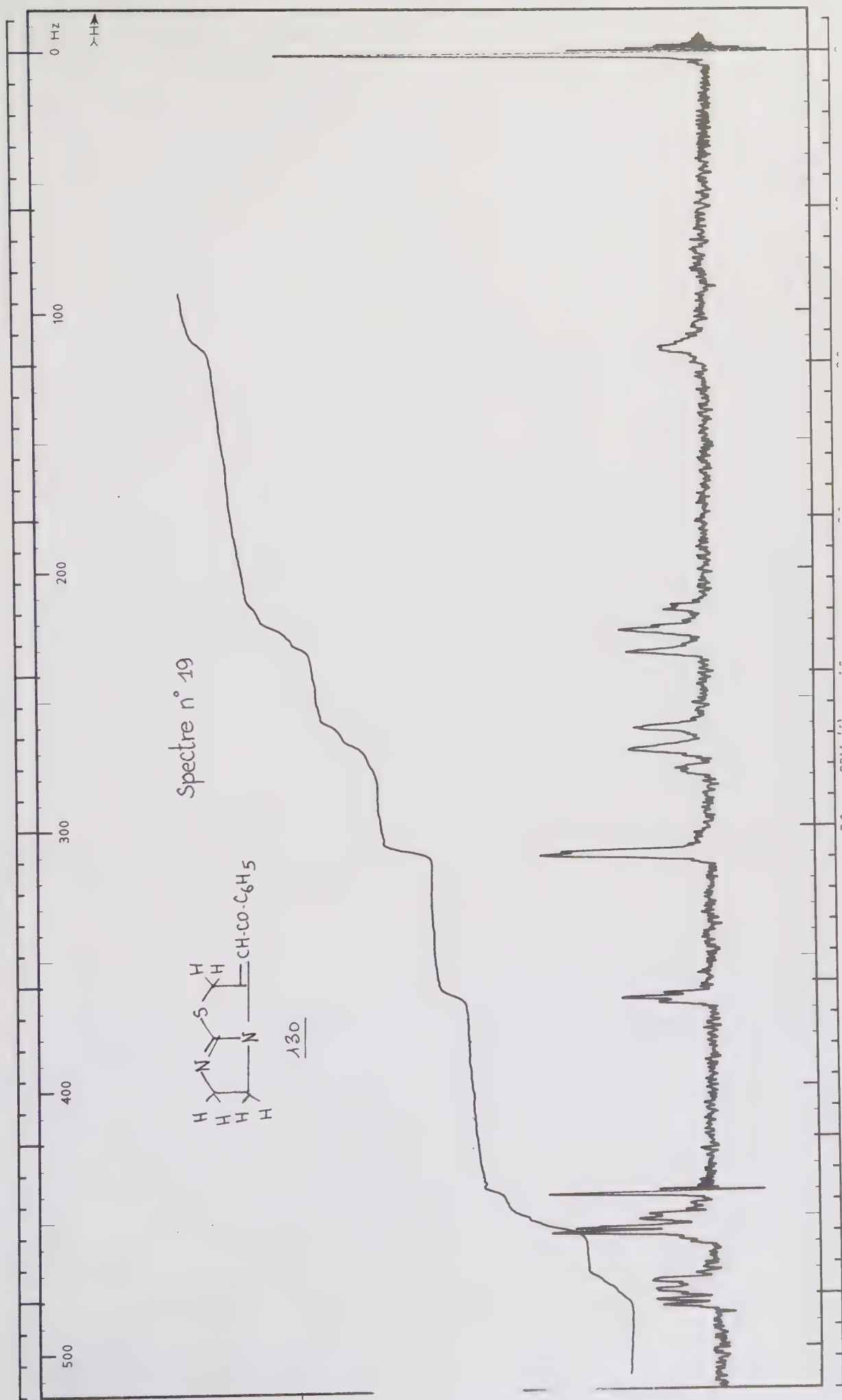




Spectre n° 19



130



G O N C L U S I O N S G E N E R A L E S

1 - Nous avons montré que la réactivité des hydrogènes portés par un carbone en α d'un carbonyle cétonique ou estérique et d'un atome activant (S,N), d'une part et celle d'un carbonyle amidique, d'autre part, ne permet pas toujours de synthétiser le noyau imidazo (2,1-b) thiazole. Dans le cas de composés présentant un reste ester, l'affinité du groupement éthoxy vis à vis d'un groupe aminé est telle que l'on obtient presque toujours un dérivé de structure lactamique ou pseudolactamique. Lorsque ce mode de réaction est réalisé (dérivés de nature cétonique), il faut remarquer que les rendements sont souvent faibles compte tenu des différents intermédiaires qu'il faut synthétiser.

En revanche, l'emploi de β dicétones et d'ester β cétoniques halogénés en α des deux carbonyles permet d'obtenir ces mêmes dérivés imidazo (2,1-b) thiazoliques avec des rendements supérieurs et surtout d'introduire une chaîne ester, alors que ceci n'était pas possible en utilisant le type de cyclisation précédent. De plus, l'utilisation de dérivés β dicarboxylés ω halogénés conduit à des imidazothiazoles isomères des précédents présentant une chaîne avec un groupe carbonyle extranucléaire.

Nous avons également montré l'intérêt de synthétiser " in situ " les dicétones α halogénées en utilisant le N-bromosuccinimide. Ce procédé permet en une seule étape de parvenir aux composés imidazothiazoliques sous forme de bromhydrates.

2 - Les réactions que nous avons mises en oeuvre se font avec plus ou moins de facilité selon l'hétérocycle non condensé utilisé comme matière première et selon la nature des substituants éventuellement présents sur celui-ci.

Ainsi, 1'amino-2 thiazole réagit avec les composés β dicarboxylés α halogénés et ω halogénés pour conduire à des imidazo (2,1-b) thiazoles substitués par une fonction cétone ou ester respectivement

juxtanucléaire en 5 ou extranucléaire en 6. Au cours de ces réactions d'une réalisation généralement aisée nous n'avons observé aucun phénomène de transposition.

En revanche, l'introduction de substituant sur le cycle thiazole perturbe quelque peu la réactivité de cet hétérocycle. Il est certain que l'amino-2 thiazole doit réagir sous sa forme tautomère imino-2 thiazoline. Or, nous avons montré que la présence d'un groupement donneur d'électrons en 4 par effet mésomère (C_6H_5, OH) et, plus faiblement, par effet inductif (CH_3) destabilise la forme tautomère réactive et, partant, rend moins aisée la condensation avec les composés dicarboxylés halogénés. Ainsi, l'amino-2 méthyl-4 thiazole présente une réactivité qualitative-ment comparable à celle de l'amino-2 thiazole non substitué mais les rendements en imidazo (2,1-b) thiazoles sont plus faibles.

De même, l'introduction d'un carbonyle juxtanucléaire en 5, conjointement à celle d'un méthyle en 4 (matière première résultant de la condensation de la thiourée avec un dérivé β dicarboxylé α halogéné) diminue considérablement la réactivité des amino-2 thiazoles correspondants, surtout si l'on rencontre un groupement donneur d'électrons (CH_3, C_6H_5) en α d'un carbonyle cétonique en 5 qui favorise l'apparition d'une charge négative sur l'oxygène de ce dernier. Par contre, si il y a un reste ester en 5, la charge négative s'avère moins intense sur le carbonyle et l'on observe une cyclisation en dérivés imidazo (2,1-b) thiazoliques avec, toutefois, des rendements très inférieurs à ceux obtenus à partir d'aminothiazoles non substitués.

Une chaîne carbonylméthyle en 4 ne modifie pas considérablement la réactivité de l'aminothiazole vis-à-vis des composés carbonylés halogénés, sauf dans le cas de l'amino-2 benzoylméthyl-4 thiazole. En outre, la préparation d'amino-2 thiazoles à chaînes juxta ou extranucléaires carbonylées par action de la thiourée avec des esters β cétoniques α et ω halogénés nous a permis d'obtenir, après condensation avec l' ω bromoacétophénone, des imidazo (2,1-b) thiazoles substitués, à la fois en 6 par un reste phényle et en 2 ou 3 par un reste estérique respectivement juxta ou extranucléaire.

Les réactions utilisant comme matière première l'amino-2 thiazoline n'ont pas donné les résultats escomptés. On remarque une réactivité beaucoup plus faible car, seul, l'acétylacétate d'éthyle ω bromé conduit à un dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazole substitué en 6 par une chaîne ester extranucléaire. Nous avons pensé, ce n'est qu'une hypothèse, que la condensation de l'amino-2 thiazoline avec les composés dicarbonylés halogénés serait relativement aisée mais que la structure non aromatique des dérivés obtenus pourrait favoriser une "rétrocondensation". A l'appui de cette hypothèse nous avons observé la formation de bromhydrate d'amino-2 thiazoline par chauffage de bromhydrate d'(imino-2 thiazolidinyl-3) acétate d'éthyle qui aurait logiquement dû conduire au dérivé dihydroimidazothiazolique correspondant.

Toutefois, le caractère non aromatique des dérivés imidazo (2,1-b) thiazoliques partiellement réduits n'est pas, sans doute, la seule explication à ce manque de réactivité car, si l'on étudie la condensation de la mercapto-2 imidazoline vis à vis de ces mêmes composés dicarbonylés halogénés, on observe la formation relativement aisée de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles. Cette facilité doit venir de la plus grande polarisabilité du groupe SH par rapport à celle des amines de l'amino-2 thiazole et l'amino-2 thiazoline. Nous avons pu obtenir des dihydroimidazo (2,1-b) thiazoles substitués sur le cycle thiazole par une chaîne carbonylée juxtanucléaire en 2 et extranucléaire en 3.

3 - Mais dans ce dernier cas nous avons mis en évidence des phénomènes de transposition. Il était déjà connu que les esters de l'acide acétylacétique α bromés peuvent très facilement s'isomériser en dérivés ω bromés sous l'influence d'acide, de radiations ou même simplement à la longue. Nous l'avons également observé au cours de l'action directe du brome sur l'acétylacétate d'éthyle et la benzoylacétone. Aussi, la condensation de la mercapto-2 imidazoline avec l' ω bromoacétylacétate d'éthyle et l' ω bromobenzoylacétone conduit aux bromhydrates correspondants des dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 3 par une chaîne dont le groupement carbonylé est extranucléaire (chaîne : $\text{CH}_2\text{-CO-R}$) et ceci en accord avec le mécanisme réactionnel que tout laissait prévoir. Mais, les bases correspondantes subissent un réarrangement et possèdent une structure tétrahydroimidazo (2,1-b) thiazolique : la double liaison en 2,3 de

l'hétérocycle a migré pour devenir juxtanucléaire (chaîne : = CH-CO-R).

Il ressort de cette transposition que l'hétérocycle fondamental a perdu tout caractère aromatique. Ceci peut être expliqué si l'on admet que dans les systèmes de type cyclanique pentagonaux la présence de liaison insaturée à l'intérieur du cycle entraîne certaines contraintes stériques, comme l'ont montré les travaux de BROWN. On comprend pourquoi les composés à double liaison exonucléaire que nous avons isolés présentent une plus grande stabilité, même sous forme de bromhydrates.

Au cours de la condensation de l' α bromoacétylacétate d'éthyle avec la mercapto-2 imidazoline on obtient directement le bromhydrate de [tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle. Là encore des phénomènes de transposition ont lieu. Nous avons pu les expliquer en fonction du pH du milieu réactionnel.

En milieu acide, l' α bromoacétylacétate d'éthyle subit une transposition, contrairement à son isostère chloré qui réagit normalement et conduit au dihydroimidazo (2,1-b) thiazole méthylé en 3 avec une chaîne ester en 2. Cette transposition conduit à une forme réactive ω bromée énolique avec une double liaison en α , β de la fonction ester qui, après condensation avec la mercapto-2 imidazoline, conduit logiquement au bromhydrate de tétrahydroimidazothiazole avec la chaîne =CH-COOEt en 3, alors que le dérivé ω bromé, déjà transposé avant condensation avec la mercapto-2 imidazoline, conduit à un isomère à double liaison intracyclique.

La synthèse des imidazo (2,1-b) thiazoles que nous avons réalisée apporte donc la preuve que, lorsqu'elle est possible, la transposition $\text{CH}_3\text{-CO-CHX-COOEt} \longrightarrow \text{XCH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-COOEt}$ passe en milieu acide par l'intermédiaire $\text{XCH}_2\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{=CH-COOEt} \end{smallmatrix}$ puisque trois molécules à noyau hétérocyclique condensé, isomères différents, ont pu être obtenus.

En milieu alcalin l' α chloroacétylacétate d'éthyle réagit sous sa forme cétonique dans des conditions où son isostère bromé ne réagit pas. Quant à l' ω bromoacétylacétate d'éthyle il conduit, en milieu alcalin, à la base imidazothiazolique à double liaison exocyclique. Mais nous ignorons si ce composé prend naissance directement, comme nous avons été

conduit à l'admettre, avec intervention de la forme énolique à double liaison conjuguée avec le reste éthoxycarbonyle ou si, moins probablement, la réaction s'effectue en deux temps :

1) condensation de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle avec la mercapto-2 imidazoline pour donner l'imidazothiazole à double liaison endocyclique, l'énolisation ayant alors lieu comme en milieu acide.

2) transposition en milieu alcalin de ce dernier, comme nous l'avons démontré par ailleurs et pour l'étude structurale de laquelle l'emploi de la R.M.N. du carbone 13 s'est révélé un outil indispensable.

Enfin, l'intérêt théorique des synthèses mises en oeuvre et des transpositions observées ne doit pas faire oublier que l'objet primitif de notre travail était la préparation de dérivés à action anthelminthique. Il semble, d'après les premiers essais réalisés, que la présence d'un reste phényle en 6, tel qu'on le rencontre dans le tétramisole, soit indispensable pour qu'une activité anthelminthique soit observée. Si la liaison en 5,6 est saturée, cette action serait plus intense. C'est pourquoi cette étude n'est pas achevée et nous nous proposons de synthétiser des dérivés présentant systématiquement, en plus des groupements que nous avons introduits dans ce présent travail, des restes aromatiques en 6. Nous envisagerons également, ainsi que nous l'avons dit dans l'avant-propos, d'effectuer des modifications structurales au niveau des chaînes latérales carbonylées.

L I S T E D E S C O M P O S E S N O U V E A U X

1 - Composés nouveaux synthétisés au cours de ce travail.

Acétylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75b) et son chlorhydrate.

Acétylimino-2 acétylméthyl-3 thiazoline (76b).

Ethoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c).

Dihydro-5, (6H) imidazo (2,1-b) thiazolone-6 (80).

Acétylimino-2 éthoxycarbonyl-3 thiazoline (76c).

Acétyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77b) et son bromhydrate.

Benzoyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77a) et son bromhydrate.

Bromhydrate d'(imino-2 thiazoliny1-3)-3 pentanedione-2,4 (84b,HBr).

Ethoxycarbonyl-5 méthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (77c).

Benzoylméthyl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (85a) et son bromhydrate.

[Imidazo (2,1-b) thiazoly1-6] acétate d'éthyle (85c) et son bromhydrate.

Chlorhydrate de l'acide imidazo (2,1-b) thiazoly1-6 acétique (85d,HCl).

Bromhydrate d'(imino-2 thiazoliny1-3)-4 phényl-1 butanedione-1,3 (86a,HBr).

Bromhydrate d'(imino-2 thiazoliny1-3)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (86c,HBr).

Chlorhydrate d'acétylméthyl-3 imino-2 thiazolidine (87b,HCl).

Bromhydrate d'(imino-2 thiazolidiny1-3) acétate d'éthyle (87c,HBr).

Tétrahydro-2,3,5, (6H) oxo-6 imidazo (2,1-b) thiazole (89c).

Bromhydrate d'(imino-2 thiazolidiny1-3)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (92c,HBr).

[Dihydro-2,3 imidazo (2,1-b) thiazoly1-6] acétate d'éthyle (91c).

Bromhydrate de S-thiouréyl-2 phényl-1 butanedione-1,3 (106a,HBr).

Bromhydrate de S-thiouréyl-3 pentanedione-1,3 (106b,HBr).

Bromhydrate de Chlorhydrate de S-thiouréyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (106c,HBr) et (106c,HCl).

Amino-2 benzoyl-5 méthyl-4 thiazole (94a) et son bromhydrate.

[Phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazoly1-3] acétate d'éthyle (97c) et son bromhydrate.

Bromhydrate d'(amino-2 benzoylméthyl-3 thiazoly1-4) acétate d'éthyle (109,HBr).

Bromhydrate d'imino-2 benzoylméthyl-3 méthyl-3 thiazoline (110b,HBr).

Méthyl-3 dihydro-5, (6H) imidazo (2,1-b) thiazolone-6 (113b).

Benzoyl-5 diméthyl-3,6 imidazo (2,1-b) thiazole (115d).

Acétyl-5 diméthyl-3,6 imidazo (2,1-b) thiazole (115e).

Bromhydrate d'(imino-2 méthyl-4 thiazoliny1-3)-4 phényl-1 butanedione-1,3 (116d,HBr).

Benzoylméthyl-6 méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazole (117d) et son bromhydrate.

Bromhydrate d'(imino-2 méthyl-4 thiazoliny1-3)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (116f,HBr).

[Méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazoly1-6] acétate d'éthyle (117f) et son bromhydrate.

Acétylméthyl-thio-2 imidazoline (45b) et son bromhydrate.

Acétyl-1 acétylméthyl thio-2 imidazoline (47b).

[(Acétyl-1 imidazoliny1-2) thio] acétate d'éthyle (47c) et son bromhydrate.

[(Acétyl-1 imidazoliny1-2) thio] acétamide (122).

Bromhydrate d'(imidazoliny1-2 thio)-2 phényl-1 butanedione-1,3 (121a,HBr).

Bromhydrate d'(imidazoliny1-2 thio)-3 pentanedione-2,4 (121b,HBr).

[(Imidazoliny1-2 thio)-2 acétyl] -1 pipéridine (124).

Ethoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c).

[Tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazoly1idène-3] acétate d'éthyle (127) et son bromhydrate.

Bromhydrate de [(dihydro-4,5 imidazolyl-2) thio]-4 oxo-3 butanoate d'éthyle (129c,HBr).

Bromhydrate de [(dihydro-4,5 imidazolyl-2) thio] -4 phényl-1 butanedione 1,3 (129a,HBr).

Bromhydrate de benzoylméthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (128a,HBr)

Benzylméthylidène-3 tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (130) et son bromhydrate.

2 - Dérivés de composés déjà décrits dans la littérature.

Bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 thiazoline (75c,HBr).

Bromhydrate et chlorhydrate de S-acétylméthylthiourée (98b,HX).

Bromhydrate de S-éthoxycarbonylméthylthiourée (98c,HBr).

Bromhydrate et chlorhydrate d'amino-2 méthyl-4 thiazole (101b,HX).

Bromhydrate d'amino-2 éthoxycarbonyl-5 méthyl-4 thiazole (94c,HBr).

Bromhydrate d'(amino-2 thiazolyl-4) acétate d'éthyle (96c,HBr).

Bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-3 imino-2 méthyl-4 thiazoline (112b,HBr).

Bromhydrate d'éthoxycarbonylméthyl-thio-2 imidazoline (53,HBr).

Bromhydrate de tétrahydro-2, (3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolone-3 (50,HBr).

Bromhydrate de benzoyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48a,HBr).

Bromhydrate d'acétyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48b,HBr).

Bromhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48c,HBr).

3 - Composés dont la structure a été précisée en particulier par spectrographie R.M.N.

Bromo-4 phényl-1 butanedione-1,3 (83a).

Amino-2 acétyl-5 méthyl-4 thiazole (94b).

Ethoxycarbonyl-2 méthyl-3 phényl-6 imidazo (2,1-b) thiazole (95c).

Bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazolyl-3] acétate d'éthyle (128c,HBr).

Tétrahydro-2,(3H),5,6 imidazo (2,1-b) thiazolone-3 (50).

N-acétylimidazolinol-2 (126).

Benzoyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48a).

Acétyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole (48b).

I N D E X B I B L I O G R A P H I Q U E

- 1 P. ADRIAAN et J. JANSSEN
Brevet Belge 787 514, 12 Fev. 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 57691m.
- 2 N.F. ALBERTSON
J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 669-670.
3. C.F.H. ALLEN et J.A. Van ALLAN
Org. Syn., 1947, 27, 71.
4. American Cyanamid Co.
Brevet Français 2 153 206, 8 Juin 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 92223g.
- 5 ANON Fed. Regist., 7 Déc. 1971.

Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 71142 c.
- 6 P.L. ANDERSON et R.E. MANNING
Brevet U.S.A. 3 557 110, 19 Jan. 1971.
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 74, 100086 d.
- 7 R. ARIES
Brevet Français 1509 192, 12 Jan. 1968.
Vu dans Chem. Abstr., 1969, 70, 57842 a.
- 8 V.M. ARYUZINA et M.N. SHCHUKINA
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (3), 396-398.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 88396g.
- 9 V.M. ARYUZINA et M.N. SHCHUKINA
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1973, (3), 395-397.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 147870 c.
- 10 V.P. ARYA et S.P. GHATE
Indian. J. Chem., 1971, 9, (11), 1204-1208.
- 11 P. AUBERT et E.B. KNOTT
Brevet Britanique 689 025, 18 Mars 1953.
Vu dans Chem. Abstr., 1953, 47, 8563 f.
- 12 G.M. BADGER et N. KOWANKO
J. org. Chem., 1957, 1652-1657.
- 13 J.E. BAER et R.G. LOCKWOOD
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1162-1164.
- 14 C. BEARD, J.R.B. BOOCOCK et W.J. HICKINBOTTOM
J. chem. Soc., 1960, 320-322.

- 15 J. BAETZ
Brevet Britanique 1 334 628, 24 Oct. 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1974, 80, 48028 u.
- 15Bis T. BAILEY, T.P. SEDEN et R.W. TURNER
J. Heterocycl. Chem., 1969, 6, (5), 751-752
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 72, 3428 t.
- 16 A. BAKLIEN, M.V. LEEDING et J. KOLM
Austral. J. Chem. 1968, 21, (6), 1557-1570.
- 17 A BAKLIEN et J. KOLM
Brevet Australien 413 243, 3 Juin 1971.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 59626 f.
- 18 Z. BANKOWSKA
Roczn. Chem., 1966, 40, (4), 587-595.
Vu dans Chem. Abstr., 1966, 65, 3692 a.
- 19 P.D. BARTLETT
Bull. Soc. chim., 1951, 18, (5), 100.
- 20 A.K. BATTACHARYA
Indian. J. Chem., 1967, 5, (5), 216-218.
- 21 R.P. BELL, E. GELLES et E. MOELLER
Proc. Roy. Soc., 1949, 198 A, 308-322.
- 22 A. BISCHLER et B. NAPIERALSKY
Ber., 1893, 26, 1903.
- 23 L. BIRCKENBACH, K. KELLERMANN et W. STEIN
Ber., 1932, 65B, 1071-1079.
- 24 R.B. BLACKSHIRE et C.J. SHARPE
J. chem. Soc., 1971, (21), 3602-3605.
- 25 A.T. BLOMQUIST et F.H. BALDWIN
J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 29-30.
- 26 M.T. BOGERT et M. CHERTCOFF
J. amer. chem. Soc., 1924, 46, 2866.
- 27 M.T. BOGERT et M. CHERTCOFF
J. amer. chem. Soc., 1924, 46, 2867.
- 28 M.M. BOKADIA
Agra Univ. J. Research, 1953, 2, (1), 9-16.
Vu dans Chem. Abstr., 1953, 47, 12127c.
- 29 H.D. BROWN
Tex. Rep. Biol. Méd., 1969, 27, (2), 533-536.
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 72, 55290 m.

- 30 H.C. BROWN, J. BREWSTER et H. SCHECHTER
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 467.
- 31 H.C. BROWN, R.S. FLETCHER et R.B. JOHANNESSEN
J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 212.
- 32 M.W. BULLOCK et J.J. HAND
Brevet Britannique 1 120 406, 17 Juil. 1968.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 96698 g.
- 33 M.W. BULLOCK
Brevet Britannique 1 127 852, 18 Oct. 1968
Vu dans Chem. Abstr., 1969, 70, 11698 e.
- 34 J.L. BURDETT et M.T. ROGERS
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, (11), 2105-2109.
- 35 A. BURGER et G.E. ULLYOT
J. org. Chem., 1947, 12, 342, 355.
- 36 N.P. BUU HOI, N'GUYEN DAT XUONG et T.THU CUC
Bull. Soc. chim., 1966, (4), 1277-1279.
- 37 E. CAMPAIGNE et M.C. WANI
J. org. Chem., 1964, 29, 1715-1719.
- 38 V.K. CHADHA, H.S. CHAUDHARY et H.K. PUJARI
Indian. J. Chem., 1969, 7, (8), 769-771.
- 39 V.K. CHADHA, H.S. CHAUDHARY et H.K. PUJARI
Indian. J. Chem., 1970, 8, (10), 885-889.
- 40 V.K. CHADHA et H.K. PUJARI
Canad. J. Chem., 1969, 47, (15), 2843-2847.
- 41 H.S. CHAUDHARY et H.K. PUJARI
J. indian chem. Soc., 1968, 45, (8), 710-713.
- 42 G.S. CHEKRIL et I.V. SMOLANKA
Strukt. Mekh. Deistviya Fiziol. Aktiv. Veshchestv, 1972, 108-111.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 84311 y.
- 43 CHIMETRON. S.A.R.L.
Brevet Français 1488 268, 13 Juil. 1967.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 59243 y.
- 44 CHIMETRON S.A.R.L.
Brevet Français 1 488 270, 13 Juil. 1967.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 59248 y.
- 45 CHIMETRON S.A.R.L.
Brevet Français 1 488 271, 13 Juil. 1967.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 43909 v.

- 46 CHIMETRON S.A.R.L.
Brevet Français 1 488 314, 13 Juil. 1967.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 59238 n.
- 47 CHIMETRON S.A.R.L.
Brevet Français 1 488 329, 13 Juil. 1967
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 43915 v.
- 48 CHIMETRON S.A.R.L.
Brevet Français 1 565 320, 2 Mai 1969
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 72, 79039 n.
- 49 I.I. CHIZHEVSKAYA et M.I. ZAVADSKAYA
Zh. Org. Khim., 1968, 4, (1), 179-180.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 68, 87242 f.
- 50 I.I. CHIZHEVSKAYA et M.I. ZAVADSKAYA
Zh. Org. Khim., 1968, 4, (6), 1116.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 52071 t.
- 51 I.I. CHIZHEVSKAYA et M.I. ZAVADSKAYA
Khim. Geterotskl. Soedin., 1971, (3), 93-95.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 164592 k.
- 52 R.A. COBURN et R.A. GLENNON
J. Pharm. Sci., 1973, 62, (11), 1785-1789.
- 53 M. CONRAD
Ber., 1896, 29, 1042.
- 54 A.M. CREIGHTON
Rep. Progr. Appl. Chem., 1972, 57, 623-634.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 142728 y.
- 55 B. DAS et M.K. ROUT
J. Indian chem. Soc., 1955, 32, 663-668.
- 56 W. DAVIES, J.A. MAC LAREN et L.R. WILKINSON
J. chem. Soc., 1950, 3491-3494.
- 57 F. DEWILDE et G.G. FROT
Brevet Allemand 2 020 142, 29 Oct. 1970
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 74, 22844 h.
- 58 K.S. DHAKA, V.K. CHADHA et H.K. PUJARI
Austral. J. Chem., 1973, 26, (2), 435-436.
- 59 K.S. DHAKA, V.K. CHADHA et H.K. PUJARI
Indian J. chem., 1973, 11, (6), 554-555.
- 60 J.B. DICKEY et E.B. TOWNE
Brevet U.S.A. 2 659 719
Vu dans Chem. Abstr., 1955, 49, 1335 g.

- 60Bis J. DI NETTA et J.R. EGERTON
Brevet U.S.A. 3 325 356., 13 Juin 1967
Vu dans Chem. Abstr., 1967, 67, 102 787 n.
- 61 A.E. DIXON et J. TAYLOR
J. chem. Soc., 1920, 117, 724.
- 62 R.M. DODSON et L.C. KING
J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 2242-2243.
- 62Bis R.M. DODSON et L.C. KING
J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 871.
- 63 J. DRUEY
Helv. chim. Acta., 1941, 24, 226-233.
- 64 A.A. DRUZHININA, P.M. KOCHERGIN et L.M. ALEKSEEVA
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (3), 405-409.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 88394 e.
- 65 R.L. ELLSWORTH, D.F. HINKLEY et E.F. SCHOENEWALDT
Brevet Français 2014 307, 17 Avr. 1970
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 74, 53793 v.
- 66 G. FAVREL et C. PREVOST
Bull. Soc. chim., 1931, 49, 243-261.
- 67 M. FEFFER et L.C. KING
J. org. Chem., 1961, 26, 828-835.
- 68 R.T. V. FOX, J.R. HADFIELD, P. DOYLE et S. BALUSUBRAMANYAN
Brevet Allemand 2 247 822, 12 Avr. 1973
Vu dans Chem. Abstr. 1973, 79, 62596 p.
- 69 H.K. GAHKAR, S.D. SHARMAN et K.S. NARANG
Indian J. Appl. Chem., 1970, 33, (6), 387-389.
- 70 Y. GARREAU
C.R. Acad. Sci., 1946, 222, 963-964.
- 71 Y. GARREAU
Bull. Soc. chim., 1956, 1163-1167.
- 72 H. GAULT et L. KLEES
Bull. Soc. chim., 1926, 39, 889.
- 73 N.P. GRAIN
Khim. Issled. Farm., 1970, 17-18
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 25172 q.
- 74 N.P. GRIN, A.N. KRASOWSKII et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (9), 1271-1274.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 164598 s.

- 75 C. GUINCHARD, J.F. ROBERT, A. XICLUNA et J.J. PANOUSE
Comm. Soc. chim. Bull. Soc. chim., 1972, 15b, 19
- 76 J.F. HAMEL
Bull. Soc. chim., 1921, 29, 390-402.
- 77 A. HANTSCH
Ber., 1894, 27, 350.
- 78 A. HANTSCH
Ber., 1894, 27, 3168.
- 79 A. HANTSCH
Ber., 1928, 61, 1785.
- 80 K. HARSANYI, R. SZEKENI, P. KISS, D. KORBONITS, G. KORMOCZY, K. TAKACS
et G. HEJA
Brevet Allemand 2 034 081, 8 Avr. 1971.
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 75, 36037 e.
- 81 Y. HASHIMOTO et S. KANO
Brevet Japonais 73 19 715, 12 Mars 1973
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 61794 q.
- 82 R.D. HAUGWITZ et V.L. NARAYANAN
Brevet Allemand 2 121 395, 2 Déc. 1971.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 85817 p.
- 83 R.D. HAUGWITZ et V.L. NARAYANAN
Brevet U.S.A. 3 665 007, 23 Mai 1972
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 62001z.
- 84 R.D. HAUGWITZ, V.L. NARAYANAN et L. VENKATACHALA
Brevet Allemand 2 202 704, 27 Juil. 1972
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 140081 s.
- 85 R.D. HAUGWITZ et V.L. NARAYANAN
J. org. Chem., 1972, 37, (17), 2776-2777.
- 86 M. HAUSER
J. org. Chem., 1962, 27, 43-46.
- 87 W.J. HOULIHAN
Brevet Allemand 1 938 674, 5 Fév. 1970
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 72, 111502 w.
- 88 W.J. HOULIHAN et R.E. MANNING
Brevet Suisse 507 290, 30 Juin 1971
Vu dans Chem. Abstr. 1971, 75, 118334 p.
- 89 W.J. HOULIHAN et R.E. MANNING
Brevet U.S.A. 3 671 534, 20 Juin 1972
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 88506 t.

- 90 A. HUGERSHOFF
Ber., 1925, 58, 2476-2488.
- 91 I. IWAI et T. HIRAOKA
Chem. Pharm. Bull., 1964, 12, (7), 813-820.
- 92 IMPERIAL Chemical Industries Ltd.
Brevet Français 1 544 972, 8 Nov. 1968
Vu dans Chem. Abstr. 1969, 71, 124417 b.
- 93 IMPERIAL Chemical Industries Ltd.
Brevet Hollandais 6 610 166, 8 Sept. 1967.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 68, 49591 m.
- 94 JANSSEN PHARMACEUTICA
Brevet Hollandais 65 05 806, 12 Nov. 1965.
Vu dans Chem. Abstr., 1966, 64, 11213 f.
- 95 C. JEANMART, M. MESSER et P.E. SIMON
Brevet Allemand 1 900 974, 31 Juil. 1969.
Vu dans Chem. Abstr., 1969, 71, 91483 q.
- 96 S. KANO, D. TAKIGUCHI et T. NOGUCHI
Brevet Japonais 68 24 187, 18 Oct. 1968.
Vu dans Chem. Abstr. 1969, 70, 57839 e.
- 97 S. KANO et T. NOGUCHI
Brevet Japonais 69 32 792, 26 Déc. 1969
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 72, 79020 z.
- 98 S. KANO
Yakugaku Zasshi, 1972, 92, (1), 51-58.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 85728 k.
- 99 S. KANO
Yakugaku Zasshi, 1972, 92, (8), 927-934.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 114304 x.
- 100 S. KANO et T. TANIGUCHI
Brevet Japonais 73 19 592, 12 Mars 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 147964 m.
- 101 S. KANO, O. NOMURA et T. TANIGUCHI
Brevet Japonais 73 68 589, 18 Sept. 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1974, 80, 37118 x.
- 102 S. KANO, O. NOMURA et T. TANIGUCHI
Brevet Japonais 73 75 589, 11 Oct. 1973
Vu dans Chem. Abstr., 1974, 80, 70812 s.
- 103 M.S. KHARASCH, E. STRENFELD et F.R. MAYO
J. amer. chem. Soc., 1937, 59, 1655-1657.
- 104 B. KICKHOFEN et F. KROHNKE
Chem. Ber., 1955, 88, 1109-1114.

- 105 L.C. KING et I. RYDEN
J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 1813-1814.
- 106 L.C. KING et F.M. MILLER
J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 367-368.
- 107 E.G. KNYSCH et A.N. KRASOWSKII
Khim. Issled. Farm., 1970, 30-31
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 75, 140763 z.
- 108 E.G. KNYSCH et A.N. KRASOVSKII
Khim. Issled. Farm., 1970, 31-32.
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 75, 151717 p.
- 109 E.G. KNYSCH, A.N. KRASOVSKII et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (1), 30-32.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 48337 g.
- 110 E.G. KNYSCH, A.N. KRASOVSKII et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (1), 33-34.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 153679 x.
- 111 E.G. KNYSCH, A.N. KRASOVSKII et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (2), 257-259.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 48331 a.
- 112 E.G. KNYSCH, A.N. KRASOVSKII et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1971, 7, (8), 1128-1131.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 59529 b.
- 113 P.M. KOCHERGIN
Zh. obshch. Khim., 1956, 26, 2493-2498.
Vu dans Chem. Abstr., 1957, 51, 5050 b.
- 114 P.M. KOCHERGIN
Zh. obshch. Khim., 1956, 26, 2897-2900.
Vu dans Chem. Abstr., 1957, 51, 8072 f.
- 115 P.M. KOCHERGIN
J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1956, 26, 3223-3225.
Vu dans Chem. Abstr., 1958, 52, 8123 e.
- 116 P.M. KOCHERGIN, A.N. KRASOWSKII et A.B. ROMAN.
Brevet Soviétique 385 970, 14 Juin 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 92302g.
- 117 P.M. KOCHERGIN et I.A. MAZUR
Brevet Soviétique 232 267, 11 Déc. 1968
Vu dans Chem. Abstr., 1969, 70, 106516 h.
- 118 P.M. KOCHERGIN, I.A. MAZUR et V.I. FOMENKO
Brevet Soviétique 226 622, 16 Sept. 1969.
Vu dans Chem. Abstr., 1969, 70, 57844 c.

- 119 P.M. KOCHERGIN et M.N. SHCHUKINA
Zh. obshch. Khim., 1956, 26, 458-466.
Vu dans Chem. Abstr., 1956, 50, 13883 b.
120. P.M. KOCHERGIN et M.N. SHCHUKINA
Zh. obsch. Khim., 1956, 26, 1723-1727.
Vu dans Chem. Abstr., 1957, 51, 1942c.
- 121 P.M. KOCHERGIN et M.N. SHCHUKINA
Zh. obsch. Khim., 1956, 26, 2905-2915.
Vu dans Chem. Abstr., 1957, 51, 8077 g.
- 122 H. KONDO et F. NAGASAWA
J. pharm. Soc. Japan, 1937, 57, 308-310.
- 123 A.N. KRASOWSKII, P.M. KOCHERGIN et T.E. KOZLOVSKAYA.
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1971, 7, (3), 393-396.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 14433 z.
- 124 A. KREUTZBERGER et B. MEYER
Chem. Ber., 1972, 105, (12), 3974-3978.
- 125 F. KROHNKE et H. TIMMLER
Ber., 1936, 69B, 614-621.
- 126 A.H. LAND, C. ZIEGLER et J.M. SPRAGULE
J. org. Chem., 1946, 11, 617-623.
- 127 LE QUANG TOAN et D. TEFAS
Farmacia (Bucarest), 1962, 10, (1), 19-26.
- 128 M. LESPIEAU, C.R. Acad. Sci., 1904, 138, 421-423.
- 129 O.F. LIMAR
Farm. Zhur. (Kiev), 1959, 14, (6), 12-14
Vu dans Chem. Abstr., 1960, 54, 22573 g.
- 130 M.O. LOZINSKII, A.F. SHIVANYUK et P. PELKIS
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1971, 7, (4), 471-474.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 25184 v.
- 131 A.K. MACBETH
J. chem. Soc., 1923, 123, 1122-1132.
- 132 A. MACKIE et A.L. MISRA
J. chem. Soc., 1955, 1030-1031.
- 133 V. MAIER
Brevet Australien 423 234, 27 Avr. 1972.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 75209 y.
- 134 B.K. MALLION et M.G.D. MARTIN
Brevet Allemand 2 147 846, 30 Mars 1972
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 48465 x.

- 134Bis L. MAMLOK et J.J. PANOUSE
J. Méd. Besançon, 1968, 4, (1), 33 48.
- 135 R.E. MANNING
Brevet U.S.A. 3 551 426, 29 Déc. 1970
Vu dans Chem. Abstr. 1971, 74, 88042 b.
- 136 R.E. MANNING
Brevet Allemand 1 60 655, 14 Juin 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 66413 z.
- 137 R.E. MANNING
Brevet U.S.A. 3 547 939, 15 Déc. 1970
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 74, 141805f.
- 138 L. MARCHETTI, L. PENTIMALLI, P. LAZZARETTI, L. SCHENETTI et F. TADDEI.
J. chem. Soc. (Perckin Trans. 2), 1973, (14), 1926-1929.
- 138Bis Y.V. MARKOWA, K.K. KUZ'MINA, E.M. PERESLENI et M.N. SHCHUKINA
Zh. org. Khim., 1965, 1, (8), 1475-1479.
Vu dans Chem. Abstr. 1966, 64, 2080 h.
- 139 E.J. MASTERS et M.T. BOGERT.
J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 2712-2713.
- 140 I.A. MAZUR et B.E. MANDRICHENKO
Khim. Issled. Farm., 1970, 39-40.
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 75, 129721 p.
- 141 I.A. MAZUR et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin, 1970, (4), 508-511.
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 73, 66501 c.
- 142 I.A. MAZUR et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin, 1970, (4), 512-541.
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 73, 87855 m.
- 143 I.A. MAZUR, P.M. KOCHERGIN et U.G. TROMSA
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1971, 7, (3), 389-392.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 14434 a.
- 144 L.F. MILLER et R.E. BAMBURY
J. Méd. chem., 1972, 15, (4), 415-417.
- 144Bis A.L. MNDZHOYAN, A.A. AROYAN, M.A. KALDRIKYAN, T.R. OVSEPYAN et R.S. ARSHAKYAN.
Isvest. Akad. Nauk. Arm. SSR, Khim. Nauk, 1964, 17, (2), 204-11.
Vu dans Chem. Abstr. 1964, 61, 8298 e.
- 145 S.K. MODI, S. SING, K.S. NARANG
Indian J. chem., 1972, 10, (6), 605-607.
- 146 J. MOHAN et H.K. PUJARI
Indian J. chem., 1972, 10, (3), 274-276.

- 147 MONSANTO CHEMICALS Ltd.
Brevet Français 1 572 130, 21 Déc. 1964.
- 148 M.L. MOORE et F.S. CROSSLEY
J. amer. chem. Soc., 1940, 62, 3273.
- 148Bis G.T. MORGAN et H.D.K. DREW
J. chem. Soc., 1924, 125, 372-381.
- 149 V.L. NARAYANAN et R.D. HAUGWITZ
Brevet U.S.A. 3 720 686, 13 Mars 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 147968 r.
- 150 N. NENKI
Ber., 1873, 6, 598-600.
- 151 E. OCHAI
Ber., 1936, 69B, 1650-1655.
- 152 E. OCHAI et H. NAGASAWA
Ber., 1939, 72B, 1470-1476.
- 153 H. OGURA, T. ITO et Y. SHIMADA
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1968, 16, (11), 2167-2171.
Vu dans Chem. Abstr., 1969, 70, 68261 m.
- 154 M. OHTA.
J. pharm. Soc. Japan, 1951, 71, 1428-1430
Vu dans Chem. Abstr., 1952, 46, 8099 b.
- 155 Z. OLZENKO-PIONTKOWA et T. URBANSKI
Bull. Acad. Pol. Sci., Sec. Sci. Chim., 1969, 17, (6), 351-354.
Vu dans Chem. Abstr., 1970, 72, 31692t.
- 156 J.P. PAOLINI et L.L. LENDWAY
J. Méd. Chem., 1969, 12, (6), 1031-1034.
- 157 J.P. PAOLINI et L.J. LENDWAY
Brevet U.S.A. 3 632 816, 4 Jan. 1972.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 126 987q.
- 158 R.G. PEARSON et R.L. DILLON
J. amer. chem. Soc., 1963, 75, 2439.
- 159 L. PENTIMALLI, G. COGO et A.M. GUERRA
Gazz. chim. ital., 1967, 97, 488-497.
- 160 L. PENTIMALLI et A.M. GUERRA
Gazz. chim. ital., 1967, 97, 1286-1293.
- 161 K.S. PITZER
Science, 1945, 101, 672.

- 162 M.V. POVSTYANOI et P.M. KOCHERGIN
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (6), 816-819.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 88395f.
- 163 T. PYL, L. BULLING, K.H. WUNSCH et H. BEYER.
Annalen, 1961, 643, 153-160.
- 164 T. PYL, R. GIEBELMANN et H. BEYER
Annalen, 1961, 643, 145-153.
- 165 T. PYL, K.H. WUNSCH, L. BULLING et H. BEYER
Annalen, 1962, 657, 113-120.
- 166 A.H.M. RAEYMAEKERS, F.T.N. ALLEWIJN, J. VANDENBERCK, P.J.A. DEMOEN,
T.T.T. VAN OFFENWERT et P.A.J. JANSSEN
J. Méd. Chem., 1966, 9, (4), 545-551.
- 167 A.H.M. RAEYMAEKERS, L.F.C. ROEVENS et P.A.J. JANSSEN
Tetrahedron Letters, 1967, 16, 1467-1470.
- 168 RHONE POULENC
Brevet Français 7391,8 Déc. 1969.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 43477p.
- 169 E.B. RIED et W.R. RUBY
J. amer. chem. Soc, 1951, 73, 1054-1061.
- 170 M. ROBBA et R.C. MOREAU
Ann. pharm. fr., 1964, 22, (3), 201-210.
- 171 J.F. ROBERT, S. COMBRISSE et J.J. PANOUSE
Tétrahedron , 1974, sous presse.
- 172 J.F. ROBERT et J.J. PANOUSE
99° Congrès des Sociétés savantes Besançon, Mars 1974.
- 173 J.F. ROBERT et J.J. PANOUSE
Comm. Soc. chim., Dijon, 27 Avr. 1974.
- 174 J.F. ROBERT et J.J. PANOUSE
C.R. Acad. Sci., 1974, 278, 1289-1292.
- 175 J.F. ROBERT , A. XICLUNA et J.J. PANOUSE
Chimie Thérapeutique , 1974, sous presse
- 176 J.F. ROBERT, A. XICLUNA et J.J. PANOUSE
Comm. Soc. chim., Dijon - Actualité chimique , 1974, 4, 75.
- 177 J.F. ROBERT et J.J. PANOUSE
Comm. 10° Rencontre de Chimie Thérapeutique, Lille, 5 Sept. 1974.
- 178 J.A. RODRIGUEZ-GARCIA, B.A. BIANCHI et J.A. HOLENWEGER.
An. Fac. Vet. Urug., 1970, 12, (1), 39-47.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 135807 h.

- 179 S. ROSSI
Gazz. chim. ital., 1955, 85, 898-907.
- 180 N. SALDABOLS, G. ZARINA et S. HILLERS
Khim. Geterotsikl. Soedin. 1968, (1), 178-180.
Vu dans Chem. Abstr., 1968, 69, 96550 c.
- 181 G. SCHWARZENBACH et E. FELDER.
Helv. chim. Acta , 1944, 27, 1044-1060.
- 182 H.J. SCHOLL et E. KLAUS
Brevet Allemand 2 210 883, 20 Sept. 1973
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 135150 z.
- 183 M. SELIM, M. SELIM, O. TETU, G. DRILLIEN et P. RUMPF
Bull. Soc. chim., 1965, (12), 3527-3531.
- 184 M. SELIM, G. MARTIN et M. SELIM
Bull. Soc. chim., 1968, (8), 3268-70.
- 185 R.S. SHADBOLT
J. chem. Soc., 1971, 1667-1679.
- 186 J.C. SHARPE, R.S. SHADBOLT, A. ASHFORD et J.W. ROSS.
J. Méd. Chem., 1971, 14, (10), 977-982.
- 187 V.I. SHVEDOV, V.K. VASIL'EVA et A.N. GRINEV
Khim. Geterotsikl. Soedin., 1972, (3), 427.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 88356 u.
- 188 I. SIMITI et L. PROINOV
Arch. Pharm., 1970, 302, (2), 134-138.
Vu dans Chem Abstr., 1970, 72, 121460 v.
- 189 J.M. SINGH, J. Méd. Chem., 1970, 13, (5), 1018.
- 190 H. SINGH et S. SINGH
Tetrahedron Letters, 1970, 8, 585-586.
- 191 L.D. SPICER, M.V. BULLOCK, M. GARBER, W. GROTH, J.J. HAND, Don V. LONG, D.L. SAWYER et R.S. WAYNE
J. org. Chem., 1968, 33, (4), 1350-1353.
- 192 L.D. SPICER et J.J. HAND
Brevet Allemand 2 061 770, 1 Juil. 1971
Vu dans Chem. Abstr. 1971, 75, 110308 n.
- 193 L.D. SPICER et J.J. HAND
Brevet Sud Africain 70 07 849, 1 Juil. 1971.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 76, 140815 p.
- 194 L.D. SPICER et J.J. HANS
Brevet Allemand 211 563, 14 Oct. 1971
Vu dans Chem. Abstr. 1972, 76, 85824 p.

- 195 L.D. SPICER et J.J. HANS
Brevet Allemand 2 114 563, 14 Oct. 1971
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 77, 19650 y.
- 196 H.W. STEPHEN et F.J. WILSON
J. chem. Soc., 1926, 2531-2538.
- 197 M. STEUDE
Annalen, 1891, 261, 22-47.
- 198 D. SUCIU
J. Prakt. chem., 1971, 312, (2), 193-204.
Vu dans Chem. Abstr., 1972, 73, 34410 p.
- 199 A. TAKAMISAWA et S. MATSUMOTO
Brevet Japonais 70 31 944, 15 Oct. 1970.
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 74, 112040 x.
- 200 D.F. TAWARES, W.I. O'SULLIVAN et C.R. HAUSER
J. org. Chem., 1962, 27, 1251-1254.
- 201 V. TRAUMANN
Annalen, 1888, 249, 38.
- 202 R.C. TWEIT
Brevet U.S.A. 3 542 802, 24 Nov. 1970.
Vu dans Chem. Abstr., 1971, 74, 112042 z.
- 203 F. UEDA, T. UEDA et S. TOYOSHIMA
Yakugaku Zasshi., 1959, 79, 920-924.
Vu dans Chem. Abstr., 1959, 53, 21888c.
- 204 H.UNO, A. IRIE et K. HINO
Chem. Pharm. Bull., 1972, 20, (12), 2603-2606.
- 205 H. UNO, A. IRIE et K. HINO
Chem. Pharm. Bull., 1973, 21, (2), 256-259.
- 206 H. UNO, A. IRIE et K. HINO
Brevet Japonais 73 72 196, 29 Sept. 1973
Vu dans Chem. Abstr., 1974, 80, 37174 n.
- 207 H. UNO, A. IRIE et K. HINO
Brevet Japonais 73 72 195, 29 Sept. 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1974, 80, 48038 x.
- 208 G.A. VAVILOV, V.G. TUPIKINA et V.I. KHMELEVSKI
Brevet Soviétique 379 575, 20 Avr. 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 79, 53291 h.
- 209 K. Von AUWERS et E. AUFFENBERG
Ber., 1917, 50, 929-952.

- 210 P.H.L. WEI
Brevet U.S.A. 3 704 303, 28 Nov. 1972.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 43513 x.
- 211 P.H.L. WEI et S.C. BELL
Brevet U.S.A. 3 704 304, 28 Nov. 1972.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 43515 z.
- 212 P.H.L. WEI et S.C. BELL
Brevet U.S.A. 3 704 239, 28 Nov. 1972.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 43482 m.
- 213 P.H.L. WEI et S.C. BELL
Brevet U.S.A. 3 775 426, 27 Nov. 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1974, 80, 70807 u.
- 214 H.C. WHITE, S.J. STRYCKER et D.V. WYSONG
Brevet U.S.A. 3 715 367, 6 Fév. 1973.
Vu dans Chem. Abstr., 1973, 78, 136295 t.
- 215 W. WILSON et R. WOODGER
J. chem. Soc., 1955, 2943-2948.
- 216 A. WOHL et K. JASCHINOWSKY
Chem. Ber., 1921, 54, 476-484.
- 217 A. XICLUNA, J.F. ROBERT, C. GUINCHARD et J.J. PANOUSE
Actualité chimique, 1973, 4, 97.

T A B L E D E S M A T I E R E S

AVANT PROPOS	I
INDEX FORMULAIRE GENERAL	VI
<u>PREMIERE PARTIE : MISE AU POINT SUR LES IMIDAZOTHIAZOLES</u>	1
1. Hétérocycles à noyaux imidazole et thiazole	2
1.1. Composés thiazoliques	2
1.2. Composés imidazoliques	5
2. Intérêt pharmacologique des dérivés imidazoliques	7
3. Synthèses de dérivés de l'imidazo (2,1-b) thiazole	11
3.1. A partir du mercapto-2 imidazole et de la mercapto-2 imidazoline	11
3.1.1. Cyclisation au moyen de dérivés dihalogénés de l'éthane	12
3.1.2. Cyclisation au moyen d'aldéhydes ou de cétones α halogénés.	12
3.1.3. Cyclisation à partir d'un acide α halogéné	15
3.1.4. Cyclisation au moyen d'esters α halogénés	15
3.2. A partir de l'amino-2 thiazole et de l'amino-2 thiazoline	16
3.2.1. A partir de cétones α halogénées	16
3.2.2. A partir des acides α halogénés	18
3.3. Autres méthodes synthétiques	18
3.3.1. A partir de l'oxyde de styrène et de l'éthylèneimine	18
3.3.2. A partir de l'oxyde de styrène et de l'imino-2 thiazolidine	19
3.3.3. A partir d'halogéno-2 imidazoles	20
3.3.4. A partir de S-alkylmercapto-2 thiazolines	20
<u>SECONDE PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES IMIDAZOTHIAZOLES</u>	22
INTRODUCTION	23
PLAN	28
<u>CHAPITRE PREMIER : SYNTHESES D'IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE THIAZOLE</u>	29
1.1. Première méthode : cyclisation de composés de type (76)	30
1.1.1. Synthèses de composés de type (75)	31
1.1.1.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle	31
1.1.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy	32
1.1.2. Synthèses de composés de type (76)	33
1.1.2.1. Premier procédé	33
1.1.2.1.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle	33
1.1.2.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy	33
1.1.2.2. Second procédé	34
1.1.2.2.1. Synthèses de l'acétylamino-2 thiazole (79)	34
1.1.2.2.2. Condensation de l'acétamidothiazole avec les composés carbonylés α halogénés	35

1.1.3. Essais de cyclisation déshydratante	36
1.1.3.1. A partir des composés de type (76)	36
1.1.3.1.1. Cas où R_1 est un reste C_6H_5 ou CH_3	36
1.1.3.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy	36
1.1.3.2. Essais de cyclisation déshydratante à partir des composés de type (75)	37
1.1.3.2.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle	37
1.1.3.2.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy	37
1.2. Seconde méthode	38
1.2.1. Préparation des composés dicarboxylés halogénés	39
1.2.2. Condensation des composés β dicarboxylés α halogénés de type (78) avec 1' amino-2 thiazole	41
1.2.2.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle	41
1.2.2.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy	43
1.3. Condensation de 1' amino-2 thiazole avec les composés β dicarboxylés ω halogénés	44
1.3.1. Synthèses de composés de type (83)	45
1.3.2. Condensation des composés β dicarboxylés ω halogénés de type (83) avec 1' amino-2 thiazole	45
1.4. Conclusion	47

CHAPITRE SECOND : SYNTHESES DE DIHYDRO-2,3 IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE IMIDAZOLE A PARTIR DE L'AMINO-2 THIAZOLINE 48

2.1. Cyclisation déshydratante	48
2.1.1. Préparation d'imino-2 thiazolidines substituées en 3	48
2.1.2. Acétylation des imino-2 thiazolidines substituées en 3	49
2.2. Action des composés β dicarboxylés halogénés	50
2.2.1. Dérivés α halogénés (78)	50
2.2.2. Dérivés ω halogénés (83)	51
2.3. Conclusion	52

CHAPITRE TROISIEME : SYNTHESES D'IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE THIAZOLE A PARTIR D'AMINO-2 THIAZOLES SUBSTITUES 53

3.1. Introduction	53
3.2. Préparation de composés de type (94)	55
3.2.1. Premier procédé	55
3.2.1.1. Première méthode	55
3.2.1.1.1. Obtention des composés de type (98)	56
3.2.1.1.2. Action du mélange acylant et déshydratant	56
3.2.1.2. Seconde méthode	58
3.2.1.2.1. Acétylation de la thiourée	58
3.2.1.2.2. Condensation de la N-acétylthiourée avec les composés carbonylés α halogénés	59

3.2.2. Second procédé	59
3.3. Obtention des composés de type (96)	61
3.4. Action du bromure de phénacyle sur les composés de type (94) et (96)	63
3.4.1. Formation de composés de type (95)	64
3.4.2. Formation de composés de type (97)	66
3.5. Action du dibromoéthane	67
3.6. Conclusion	68

CHAPITRE QUATRIEME : SYNTHESSES D'IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES
SUBSTITUES PAR UNE CHAINE CARBONYLEE SUR LE CYCLE IMIDAZOLE A PARTIR D'AMINO-2 THIAZOLES SUBSTITUES EN 4

4.1. Condensation avec le bromure de phénacyle	70
4.2. Condensation avec le bromacétate d'éthyle	71
4.3. Condensation avec les β dicétones et les acétylacétates d'éthyle α halogénés	73
4.4. Condensation avec 1' ω bromobenzoylacétone et 1' ω bromo-acétylacétate d'éthyle	74
4.5. Conclusion	74

CHAPITRE CINQUIEME : SYNTHESSES DE DIHYDRO-5,6 IMIDAZO (2,1-b) THIAZOLES A CHAINES LATERALES CARBONYLEES SITUEES SUR LE CYCLE THIAZOLE

5.1. Introduction	76
5.2. Première partie : Synthèses et transpositions de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 2 par des chaînes à groupements carbonylés	77
5.2.1. Premier procédé	77
5.2.1.1. Synthèses des composés de type (45)	78
5.2.1.1.1. Cas où R_1 est un reste phényle ou méthyle	78
5.2.1.1.2. Cas où R_1 est un reste éthoxy	79
5.2.1.2. Synthèses des composés de type (47)	80
5.2.1.2.1. Acétylation des composés de type (45) et (53)	80
5.2.1.2.1.1. Cas des acylméthylthio-2 imidazolines (45)	80
5.2.1.2.1.2. Cas de 1'(imidazoliny-2 thio) acétate d'éthyle	80
5.2.1.2.2. Synthèses des composés de type (47) à partir de 1'acétyl-1 mercapto-2 imidazoline (120)	81
5.2.1.2.2.1. Synthèse de 1'acétyl-1 mercapto-2 imidazoline	81
5.2.1.2.2.2. Condensation de la N-acétyl mercapto-2 imidazoline (120) avec les composés carbonylés α halogénés	81
5.2.1.3. Méthodes de cyclisation déshydratante	82
5.2.1.3.1. A partir des composés de type (47)	82

5.2.1.3.1.1. Cas où R ₁ est un reste phényle ou méthyle	83
5.2.1.3.1.1.1. Action de l'acétate de sodium en présence d'acide et d'anhydride acétiques	83
5.2.1.3.1.1.2. Action de l'éthylate de sodium	84
5.2.1.3.1.1.3. Action de la pipéridine	84
5.2.1.3.1.1.4. Action de déshydratants acides (POCl ₃ , P ₄ O ₁₀ , SOCl ₂)	85
5.2.1.3.1.2. Cas où R ₁ est un reste éthoxy	86
5.2.1.3.1.2.1. Action de l'acétate de sodium en présence d'acide et d'anhydride acétiques	86
5.2.1.3.1.2.2. Action de l'éthylate de sodium	86
5.2.1.3.1.2.3. Action de la pipéridine	87
5.2.1.3.1.2.4. Action des déshydratants acides	87
5.2.1.3.2. Méthodes de cyclisation déshydratante à partir des composés de type (45) et (53)	88
5.2.1.3.2.1. Cas où R ₁ est un reste phényle ou méthyle	88
5.2.1.3.2.2. Cas où R ₁ est un reste éthoxy	89
5.2.2. Second procédé : Actions des composés β dicarboxylés α halogénés sur la mercapto-2 imidazoline	90
5.2.2.1. Action des β dicétones bromées	90
5.2.2.2. Action des esters β cétoniques α halogénés	91
5.2.2.2.1. Action de l'α chloroacétylacétate d'éthyle (78d)	92
5.2.2.2.2. Action de l'α bromoacétylacétate d'éthyle (78c)	92
5.3. Seconde partie : Synthèses et transpositions de dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazoles substitués en 3 par une chaîne à groupement carbonyle	95
5.3.1. Cas où R ₁ est un reste éthoxy	96
5.3.2. Cas où R ₁ est un reste phényle	97
5.4. Troisième partie : Discussion sur le mécanisme des transpositions.	98
5.4.1. Transpositions en milieu acide	98
5.4.1.1. Cas de l'ω bromoacétylacétate d'éthyle	100
5.4.1.2. Cas de l'α bromoacétylacétate d'éthyle (78c) et de l'α chloroacétylacétate d'éthyle (78d)	100
5.4.2. Transpositions en milieu alcalin	101
5.4.3. Transposition des dérivés de type (128) en composés (130) et (127)	103
5.5. Conclusion.	105
TROISIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE	106
GENERALITES	107
1.1. Procédé 1	108
1.1.1. Procédé 1a	108

1.1.2. Procédé 1b	108
1.2. Procédé II	109
1.3. Procédé III	109
1.4. Procédé IV	109
PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE I	111
PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE II	124
PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE III	128
PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE IV	138
PARTIE EXPERIMENTALE SE RAPPORTANT AU CHAPITRE V	143
SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE	158
CONCLUSIONS GENERALES	159
LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX	165
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	169
TABLE DES MATIERES	

VU et permis d'imprimer

BESANCON, le

1974.

Pour le Président de l'Université de Besançon ;

Le Doyen de la Faculté des Sciences et des Techniques,

J. BERNARD.

